

19



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

11 Publication number:

**0 133 234  
A2**

12

# EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 84108261.3

22 Date of filing: 13.07.84

51 Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 487/04**, A 61 K 31/505  
// C07D239/95,  
C07D239/96, (C07D487/04,  
239/00, 235/00)

30 Priority: 14.07.83 JP 128173/83

43 Date of publication of application: 20.02.85  
Bulletin 85/8

84 Designated Contracting States: **BE CH DE FR GB IT LI  
NL SE**

71 Applicant: **DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.**, 14-10,  
Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku Tokyo (JP)

72 Inventor: **Ishikawa, Fumiyoshi** Daiichi Seiyaku Research  
Lab., 16-13, Kitakasai 1-chome, Edogawaku Tokyo (JP)

74 Representative: **Kinzebach, Werner, Dr.**, Patentanwälte  
Reitstötter, Kinzebach und Partner Postfach 780,  
D-8000 München 43 (DE)

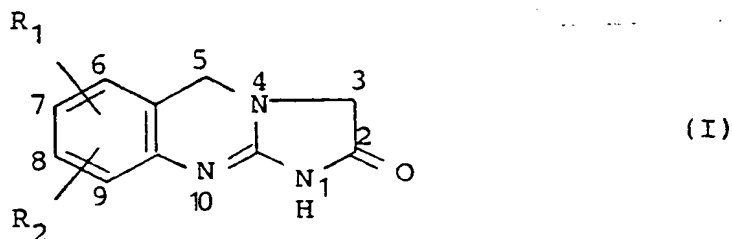
54 Imidazoquinazolin-2-one compounds process for their production and pharmaceutical compositions containing said compounds.

57 Imidazoquinazolin-2-one compounds having platelet aggregation inhibitory activity is disclosed. These compounds have high water-solubility and reduced influences on the circulatory system and are useful for treatment and prophylaxis of intravascular thromboembolism and temporary ischemia as well as prevention of thrombus upon use of prosthetic apparatus.

**EP 0 133 234 A2**

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel compounds having a blood platelet aggregation inhibitory activity and salts thereof. More particularly, this invention relates to an imidazoquinazolin-2-one compound represented by the formula (I):



wherein  $R_1$  represents a di-lower alkylamino group, a cyclic amino group or a substituted cyclic amino group; and  $R_2$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group or a lower alkoxy group, with proviso that the case wherein  $R_1$  is a 7-piperidino group and  $R_2$  is a hydrogen atom is excluded, and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Known compounds having the same skeleton as the compound of the above-described formula (I) and also

exhibiting a blood platelet aggregation inhibitory activity include a series of compounds disclosed in Japanese Patent Publication No. 23994/81 corresponding to U.S. Patent 3,932,407 and U.S. Patent 4,641,718.

5                   However, among the above-described known compounds, those having excellent anti-platelet aggregation activity are all sparingly soluble in water and are not, therefore, suitable for parenteral administration. Further, these compounds are characterized by  
10                   their potent hypotensive activity, and such a hypotensive activity rather exerts a harmful influence on the circulatory systems when applied in the therapy of thromboembolia making use of their platelet aggregation inhibitory activity.

15                   Also, U.S. Patent 4,256,748 discloses imidazo-[2,1-b]quinazolin-2(3H)-ones which are useful for treating and prophylaxis of cardiac insufficiency and cardiac failure, but these compounds have a substituent such as an alkyl group at the 3-position of the imidazo[2,1-b]-  
20                   quinazolin skeleton and their activity is different from that of the compound of this invention.

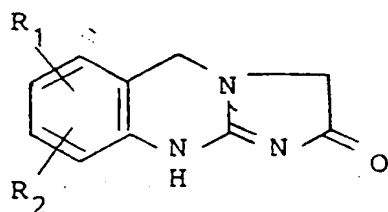
#### SUMMARY OF THE INVENTION

                  The present inventors have conducted extensive studies to eliminate the above-described disadvantages  
25                   possessed by the known compounds, i.e., sparing water-

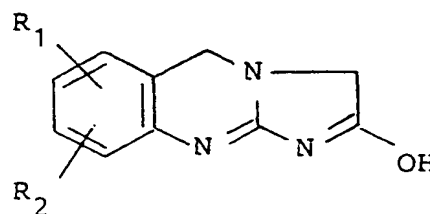
solubility and the adverse influence on the circulatory system and, as a result, found that the compounds represented by the formula (I) are highly soluble in water to exhibit high activity even through parenteral administration and also has but relatively slight influence on the circulatory system while retaining a potent platelet aggregation inhibitory activity, when compared with the above-described known compounds. It was also found that the compounds (I) of the present invention possess an activity to inhibit platelet aggregation induced by cancer cells, thereby to inhibit metastasis of cancers.

# DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds represented by the formula (I) may be present in the form of tautomers as shown by the following formulae (Ia) and (Ib), but it should be understood that they are also within the scope of this invention.



(Ia)



(Ib)

wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined above.

The present invention will be described in detail referring only to the formula (I) for the sake of convenience but not for limitation.

In the above-described formula (I), the lower alkyl moiety in the di-lower alkylamino group as represented by  $R_1$  contains 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 2 carbon atoms. The lower alkyl group as represented by  $R_2$  contains 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 2 carbon atoms. The lower alkoxy group as represented by  $R_2$  contains 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 2 carbon atoms.

The cyclic amino group as represented by  $R_1$  is composed of a nitrogen atom and a carbon atom, and may further contain one hetero atom, such as a nitrogen atom or an oxygen atom. Such a cyclic amino group includes, for example, a 1-pyrrolidinyl group, a 1-piperidinyl group, a 1-piperazinyl group, a 4-morpholinyl group, etc.

Further, the substituted cyclic amino group includes the above-described cyclic amino group substituted with one or more lower alkyl groups having 1 to 2 carbon atoms, such as a 4-methyl-1-piperazinyl group, a 4-methyl-1-piperidinyl group, a 2-methyl-1-piperidinyl group, a 3,5-dimethyl-1-piperidinyl group, etc.

The compounds (I) of this invention can be used

in the form of an acid addition salt thereof with a physiologically non-toxic acid such as hydrochloride, sulfate, phosphate, alkyl- or arylsulfonate, fumarate, maleate, succinate, citrate, and other salts formed with  
5 an acid commonly employed in the art, with a hydrochloride being preferred.

The compounds of this invention possess a platelet aggregation inhibitory activity and are, therefore, useful for treatment and prophylaxis of intra-  
10 vascular thromboembolia, prophylaxis of temporary ischemia, prevention of formation of thrombus upon use of prosthetic apparatus such as artificial heart and artificial kidney, etc.

The above set forth excellent activities of  
15 the compounds of this invention will be illustrated by way of Test Examples. In these Test Examples, comparisons were made with 6-methyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]quinazolin-2-one hydrochloride (BL-3459) that was reported as outstandingly excellent compound in the  
20 aforesaid Japanese Patent Publication No. 23994/81 (U.S. Patent 3,932,407), 7-amino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo-[2,1-b]quinazolin-2-one dihydrochloride (BL-7-NH<sub>2</sub>) which has a similar basic residue as that of the compounds of this invention and also is described in the same Japanese  
25 Patent Publication, and 6,7-dichloro-1,2,3,5-tetrahydro-

[2,1-b]quinazolin-2-one (BL-4162) that is reported in U.S. Patent 4,641,718 as an outstandingly excellent compound.

Test Example 1

5 Solubility Test

Table 1

<u>Test Compound</u>	<u>Water-Solubility (mg/ml)</u>	
	<u>Tap Water*</u>	<u>Water at pH 4</u>
Compound of Example 21 (dihydrochloride)	above 100	0.18
BL-3459 (HCl Salt)	below 0.1	below 0.01
10 BL-4162 (HCl Salt)	below 0.01	below 0.01

Note: \* An aqueous solution of each test compound showed a pH of about 2.

As shown in Table 1 above, it was revealed that the compound of the present invention is highly water-soluble and also has a sufficient solubility even in water having a pH value used for parenteral preparations in view of the potency of anti-platelet aggregation activity hereinafter described. Therefore, the compound of the present invention is superior to the comparative compounds (BL-3459 and BL-4162).

Test Example 2

Test of Platelet Aggregation Inhibition (in vitro)

The test was performed as follows in accordance with the method of Ashida et al, Thrombosis and Haemostasis,

Vol. 40, 542 (1979).

Blood was taken by puncture from the heart of a Wistar Imamichi rat under anesthesia with pentobarbital into a syringe containing 1/10 volume of a 3.13% aqueous solution of sodium citrate dihydrate, and the citrated blood was centrifuged to obtain a platelet-rich-plasma (PRP). In the same manner, citrated blood was collected from the vein of a healthy human who had not taken aspirin or any other anti-inflammatory agent since before 10 days, followed by centrifugation to obtain PRP. 5  $\mu$ l of each test compound was added to 0.445 ml of each of these PRP samples, and the system was warmed at 30°C for 1 minute. 50  $\mu$ l of an aggregation inducer (ADP or collagen) was then added thereto, and platelet aggregation was determined according to the method of Born, Nature, Vol. 194, 927 (1962). The inhibitory activity of platelet aggregation was expressed in terms of 50% inhibition concentration, and the results obtained are shown in Table 2.

Test of Platelet Aggregation Inhibition (ex vivo, p.o.)

Each test compound was dissolved or suspended in a 0.5% Tween 80 aqueous solution and orally administered to 5 Wistar Imamichi rats (body weight: about 260 g) per group which had been deprived of food overnight at a dose of 10 mg/Kg. One hour later, citrated blood was taken from the heart, and platelet aggregation



was determined in the same manner as described in the in vitro test. The inhibitory activity was compared with that of control and expressed in terms of percent inhibition. The results obtained are also shown in

5 Table 2.

Table 2

Platelet Aggregation Inhibitory Activity

Test Compound		Origin of Blood	in vitro (IC <sub>50</sub> : $\mu$ M)		ex vivo (% inhib.)	
			Collagen	ADP	Collagen	ADP
Compound of:						
10	Example 2	rat	1.5	2.7		
	" 5	"	1.7	2.0		
	" 9	"	1.2	7.9	32	25
	" 15	"	0.44	1.1	49*	28*
	" 16	"	0.46	0.4	76**	34**
15	" 16	human		12.5		
	" 17	rat	0.10	0.36	68**	47**
	" 18	"	0.58	5.4		
	" 22	"	1.2	7.0	86***	64**
	" 23	"	1.3	5.6	70*	25*
20	" 26	"	1.9	2.6		
	" 28	"	2.0	5.0		
	" 21	"	1.4	5.4	48*	29**
	" 21	human		7.2		
	BL-3459	rat	0.76	5.0	54	31
25		human		1.7		

(continued)

Table 2 (continued)

Test Compound	Origin of Blood	in vitro (IC <sub>50</sub> : $\mu$ M)		ex vivo (% inhib.)	
		Collagen	ADP	Collagen	ADP
BL-4162	rat	0.02	0.8	53	8
	human		1.2		
BL-7-NH <sub>2</sub>	rat	16	170		
	human		50		

Note: \*       $P < 0.05$   
 \*\*       $P < 0.01$   
 \*\*\*       $P < 0.001$

As is apparent from the results shown in Table 2 above, the compounds of the present invention showed a significant aggregation inhibitory activity in either ADP- or collagen-induced aggregation, whereas the activity of the comparative compounds (BL-3459 & BL-4162), though somewhat displayed, widely varied depending on the individual animal and, therefore, cannot be regarded significant. This proves that the compounds of the present invention produce a reliable effect when orally administered to animals.

### Test Example 3

#### Test of Platelet Aggregation Inhibition (ex vivo; i.v.)

As test animals, 5 to 6 Wistar Imamichi rats (body weight: about 260 g) that had been allowed food

and water ad libitum were used per group. The test compound was dissolved in a physiological saline solution and continuously injected over a period of 10 or 15 minutes to the rats under anesthesia with pentobarbital through the femoral vein. Immediately after completion of the administration, citrated blood was collected from the heart, and platelet aggregation was determined in the same manner as in the test in vitro in Test Example 2. The results obtained are shown in Table 3 below.

10

Table 3

<u>Test Compound</u>	<u>Dose</u> (/Kg/min)	<u>Time of Admin.</u> (min)	<u>Percent Inhibition (%)</u>	
			<u>ADP</u>	<u>Collagen</u>
Compound of:				
Example 8	1.0 mg	10	16.5	48.5*
" 22	1.0 mg	10	23.5*	100.**
" 21	67 µg	15	23*	71*

15

Note: \* P &lt; 0.05

\*\* P &lt; 0.01

20

As is apparent from Tables 2 and 3, the compounds of this invention exhibit potent platelet aggregation inhibitory activity and are, therefore, excellent as antithrombotic agents. Further, it was confirmed that a part of the compounds according to the present invention are particularly characterized by their high water-solubility and possibility of parenteral administration in the state of an aqueous solution,

especially possibility of continuous intravenous administration, to exhibit markedly high activity.

In particular, in the therapy of acute thrombo-embolism, it is usually impossible to give drugs to patients through oral administration since many of them have attacks of unconsciousness, and quick onset and long duration of drugs are required. Hence, it has now been proved that the compounds of this invention are extremely excellent from the fact that many compounds having plate-let aggregation inhibitory activity are known but none of them exerts such kind of platelet aggregation inhibitory activity through intravenous administration.

Further, the compound having a basic residue (BL-7-NH<sub>2</sub>) of a series of compounds disclosed in Japanese Patent Publication No. 23994/81 (U.S. Patent 3,932,407) scarcely exhibited platelet aggregation inhibitory activity.

In addition, it was also revealed that the compounds of the present invention inhibit platelet aggregation induced by certain cancer cells. It is known nowadays that platelet aggregation plays an important role in metastasis of cancers. Particularly, it is known that platelet aggregation is induced by the cancer cells taken from B16 melanoma (B16) or Lewis lung cancer (3LL) having been successively implanted to a C57BL/6 male mouse as

described in Invasion and Metastasis, Vol. 2, 289 (1982) by N. Tanaka et al. The effect of the compounds of this invention to inhibit the above-described cancer cell-induced platelet aggregation was tested as follows.

5 Test Example 4

Cell suspensions of B16 or 3LL were prepared according to the method of Tanaka et al, Invasion and Metastasis, Vol. 2, 289 (1982). A platelet-rich-plasma was prepared from a C57BL/6 mouse in the same manner as described in the in vitro test of Test Example 2. 5  $\mu$ l of the test compound was added to 0.445 ml of the PRP, and 30 seconds later, 50  $\mu$ l of the cell suspension was added thereto. Platelet aggregation of the sample system was determined according to the method of Born, and the platelet aggregation inhibitory activity was expressed by the following scale:

- + : Aggregation was observed.  
± : Aggregation was partially inhibited.  
- : No aggregation was observed.

20                    The results obtained are shown in Table 4.

Table 4

## Inhibition on Platelet Aggregation Induced by Cancer Cells (in vitro)

		B 16					3LL				
		Sample Conc. ( $\mu$ M)					Sample Conc. ( $\mu$ M)				
Test Compound		0	0.1	0.3	1	3	0	0.3	1	3	10
Compound of:											
25	Example 15	+	+	-	-	-	+	±	-	-	
	" 16	+		±	-		+		+	-	-

The results shown in Table 4 revealed that the compounds of this invention are effective to inhibit platelet aggregation induced by B16 or 3LL cells both in in vitro and ex vivo testings and are expected to prevent metastasis of cancers.

#### Test Example 5

##### Test of Influence on Circulatory System

5 or 6 male normal SLC-Wistar rats per group (body weight: 205-255 g) orally received 50 mg/Kg of the test compound, and the blood pressure (tail cuff method) and the heart beats were measured with the passage of time in order to elucidate influences of the test compound on the circulatory system. The results obtained are shown in Table 5.

15

Table 5

Test Compound	Compound of Example 21	BL-3459	BL-4162
Initial Blood Pressure (mmHg)	132±2.5	129±2.4	130±3.2
Reduction in Blood Pressure (%)			
Time After Admin. (hr)			
1	1.0	23**	11*
2	5.0	28**	16*
3	5.0	26**	17**
4			14**
5	5.0	34**	14**

25

(to be continued)

Table 5 (continued)

Test Compound		Compound of Example 21	BL-3459	BL-4162
Reduction in Blood Pressure (%)				
Time After Admin. (hr)				
5	6	1.0	35**	13*
	24		12*	
Initial Heart Beat (beat/min)		381±10	464±10.3	377±13.9
Increase in Heart Beat (%)				
Time After Admin. (hr)				
10	1	19**	18**	28**
	2	22**	20**	37**
	3	20**	17**	31**
	4			37**
	5	23**	18**	31**
15	6	15**	19*	31**

Note: \*  $P < 0.05$

\*\*  $P < 0.01$

It can be seen from Table 5 that the compound of the present invention causes substantially no reduction in blood pressure and provokes only a relatively small increase in the heart beat. This indicates greatly reduced influences of the present compound upon the circulatory system as compared with the comparative

compounds (BL-3459 & BL-4162).

As described in the foregoing the compounds according to the present invention have excellent water-solubility and platelet aggregation inhibitory activity and also reduced influences on the circulatory system.

In addition, it was confirmed that the compounds of this invention inhibit platelet aggregation induced by cancer cells and are expected for use as drugs for preventing metastasis of cancers.

10

Test Example 6

Test of Inhibitory Activity on Nucleoside Cyclic Monophosphate-Phosphodiesterase (PDE) of Human Platelets- or Heart-Origin

Preparation of Phosphodiesterase and Assay of Its Activity

15

Phosphodiesterase fractions were separated from 105,000×g of supernatant fractions from human platelets and heart by DEAE-cellulose column chromatography using the method of Timothy et al. (Arch. Biochem. Biophys. 196, 465-474, 1979) with minor modifications. These fractions were designated PDE I, PDE II and PDE III, depending upon the order of their emergence from the DEAE-cellulose column.

20

Phosphodiesterase activity was measured by the method of Thompson and Appleman (Biochemistry 10, 311-316, 1971) with slight modifications. The reaction mixture consisted of 25 mM of Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM of MgCl<sub>2</sub>,

25



1  $\mu\text{M}$  of [ $^3\text{H}$ ]-cAMP or cGMP (approximate 20,000 cpm),  
various concentrations of a test compound and the enzyme  
preparation. After incubation for 10 minutes at 30°C,  
the reaction was terminated by boiling the reaction  
5 mixture for 45 seconds. 5'-[ $^3\text{H}$ ]-AMP or GMP formed by  
phosphodiesterase was converted to [ $^3\text{H}$ ]adenosine or  
[ $^3\text{H}$ ]guanosine by snake venom (Botherop Atrox) containing  
5'-nucleotidase and the product isolated by a cation  
exchange resin was counted in a liquid scintillation  
10 counter. The results obtained are shown in Table 6.

Table 6

Test Compound	Platelet		IC <sub>50</sub> (μM)		IC <sub>50</sub> Ratio (PDE II) Heart/Platelet	
	PDE I (cGMP)	PDE II (cGMP)	PDE III (cAMP)	PDE I (cGMP)	PDE III (cAMP)	
Example 21	70	57	1.3	>100	1.4	1.1
Example 15	3.9	5.1	0.063	>100	0.11	1.7
Example 5	45	57	0.35	> 50	0.8	2.3
Example 22	1.6	2.9	0.15	>100	0.18	1.2
Example 16	30	>30	0.0082	> 10	0.095	11.6
7-Piperidino Compound *1	93	54	0.15	>100	0.8	5.3
DH-6471 *2	>100	>100	0.065	> 10	0.46	7.1
BL-4162 *3	3.9	3.3	0.013	> 10	0.096	7.4
Amrinone *4	>100	Not Determined	52	>100	34	0.65

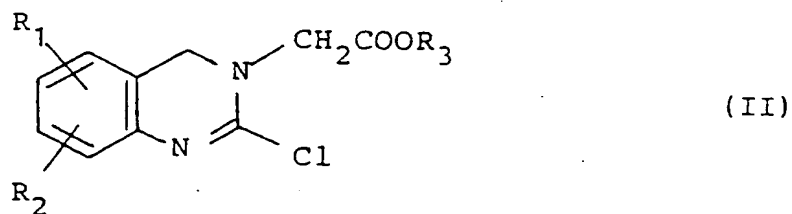
- \*1 Compound disclosed in Japanese Patent Application No. 111498/83 filed June 21, 1983 (corresponding to EPC Patent Application No. 84 107 130.1 filed June 20, 1984 by Daiichi Seiyaku Co., Ltd.
- 5 \*2 Compound disclosed in U.S. Patent 4,284,773
- \*3 Compound disclosed in U.S. Patent 3,932,407
- \*4 5-Amino-(3,4'-bipyridin)-6(1H)-one (U.S. Patent 4,004,012 and Merck Index, 10th Ed.)

As is apparent from the data shown in Table 6, Compound of Example 16 has high selectivity to platelet PDE and is expected to be very useful as platelet aggregation inhibitor. On the other hand, compounds of Examples 21, 15, 5 and 22 exhibit strong activity on heart PDE and therefore are expected to be useful as cardiogenic agent.

15 These compounds also possess strong platelet aggregation inhibitory activity and can be used as platelet aggregation inhibitor unless the cardiogenic activity adversely affects the patients as side effect, for example, the patients not suffering from cardiac insufficiency and failure.

20 Compound of Example 16 has a low water-solubility and is mainly used by oral administration, whereas compounds of Examples 21, 15, 5 and 22 are water-soluble and can be advantageously used parenterally, for example, by intravenous administration.

The compounds (I) can be produced by reacting a compound represented by the formula (II):



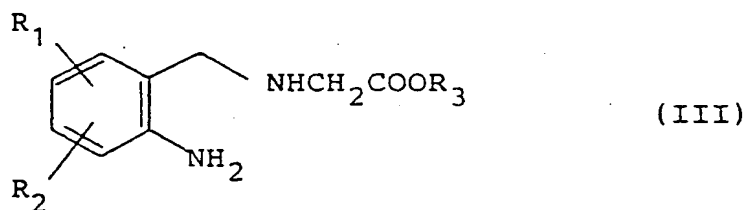
wherein  $R_1$  and  $R_2$  are as defined above; and  $R_3$  represents a lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, with ammonia.

The reaction can be advantageously carried out in a sealed tube in the presence of a solvent, such as a lower alcohol, e.g., methanol, ethanol, etc., at a temperature of from about 100°C to about 150°C.

The compounds (I) can also be prepared by reacting

---

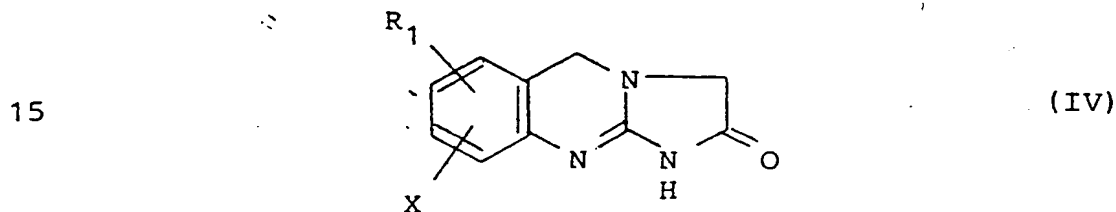
a compound represented by the formula (III):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are as defined above,  
with a cyanogen halide, such as cyanogen bromide, or  
5 N-amidinopyrazole.

The above reaction can be advantageously carried  
out in a solvent, such as a lower alcohol, e.g., methanol,  
ethanol, etc., under reflux or at room temperature, follow-  
ed by treating the reaction mixture with a weak base, such  
10 as sodium bicarbonate, sodium carbonate, etc.

The compounds of the formula (I) wherein  $R_2$  is  
a hydrogen atom may also be prepared by catalytically  
reducing a compound represented by the formula (IV):



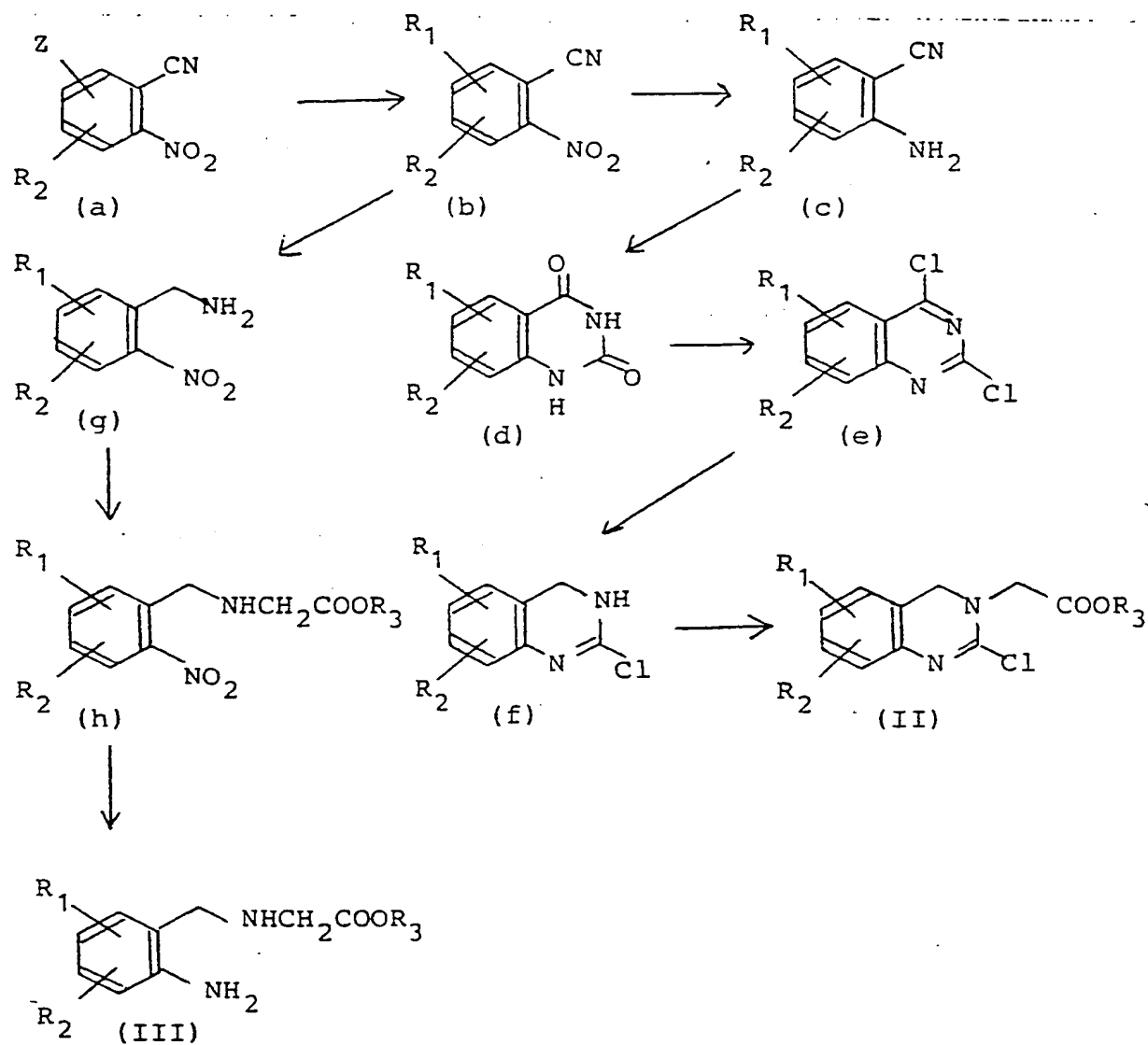
wherein  $R_1$  is as defined above, and X represents a halogen  
atom,

in a known manner, for example, in a solvent such as a lower alcohol, e.g., methanol, ethanol, etc., or water or a mixture thereof using a catalyst comprising metal palladium, etc.

5           The compounds (I) or their tautomers can be converted into their pharmaceutically acceptable salts, if necessary, e.g., hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, phosphates, alkyl- or arylsulfonates, fumarates, maleates, succinates, citrates and the like.

10           The starting compounds of the formulae (II) and (III) can be prepared in accordance with the following reaction schem:

---



5 wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are as defined above; and  $Z$  represents a halogen atom or a nitro group.

In using the compounds of this invention or the salts thereof as therapeutic agents, these compounds can

be formulated into pharmaceutical compositions together with ordinary pharmaceutically acceptable carriers selected depending on the type of dosage forms.

Suitable carriers which can be used are, for example, water, gelatin, gum arabic, lactose, starch, magnesium stearate, calcium hydrogenphosphate, talc, vegetable oils, polyalkylene glycols and the like.

Various dosage forms of the therapeutic agents can be selected according to the purpose of the therapy. Typical dosage forms which can be used include tablets, capsules, powders, liquid preparations, suspensions and injectable preparations (solutions, suspensions, etc.).

The compounds of this invention and their salts can preferably be administered orally or through intravenous injection. The dosage is usually about 1 mg to 20 mg per adult human per day in oral administration or about 0.1 mg to 10 mg per adult human per day in intravenous administration.

The present invention will further be illustrated in greater detail with reference to Reference Examples, Examples and Formulation Examples, but they are not to be construed as limiting the present invention.

#### Reference Example 1

(a) 5.8 g of 2,6-dinitrobenzonitrile was dissolved in 30 ml of dimethylformamide, and 10.2 ml of piperidine



was added to the solution. The mixture was stirred at 50°C for 30 minutes while externally cooling because of heat generation. The reaction mixture was poured into water, and the precipitate thus formed was collected, washed with water and then with methanol, and dried to obtain 6.7 g of 2-nitro-6-piperidinobenzonitrile (melting point: 122-123°C).

(b) 5.8 g of the above-obtained compound was added to a mixture of 40 ml of concentrated hydrochloric acid and 17.8 g of stannous chloride with stirring while externally cooling, followed by stirring at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was poured into ice-water having dissolved therein 40 g of sodium hydroxide, and the precipitated crystals were extracted with chloroform. The extract was washed with water, dried and distilled off to remove the solvent. The residue was purified by silica gel chromatography to obtain 4.0 g of ~~2-amino-6-piperidinobenzonitrile~~ as an oily substance.

(c) ~~4.0 g~~ of the above-obtained compound was mixed with 8 g of urea, and the mixture was heated in an oil bath of 180 to 210°C for 2.5 hours. After cooling, the reaction residue was pulverized and washed successively with water, acetone and diethyl ether. Then, the washed powder was added to 40 ml of concentrated hydrochloric acid and refluxed for 3 hours. After cooling, any

insoluble matter was removed by filtration, and the filtrate was neutralized with aqueous ammonia to a pH of 7. The precipitate thus formed was filtered, washed successively with water and acetone, and dried to give  
5 2.7 g of crude 5-piperidino-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-2,4-dione (melting point: above 280°C).

(d) 2.7 g of the above-described compound was converted to its hydrochloride by treating with methanol-hydrochloric acid and added to 60 ml of phosphorus oxy-  
10 chloride. To the reaction mixture, 12 ml of N,N-diisopropylethylamine was added, and the resulting mixture was heat-refluxed for 18 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness under reduced pressure, and the residue was poured into ice-water. The precipitate thus  
15 formed was filtered and extracted with chloroform. The extract was washed with water, dried, and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to give 2.6 g of 2,4-dichloro-5-piperidinoquinazoline as an oily substance.

20 (e) 2.6 g of the above prepared compound was dissolved in 25 ml of chloroform, and 25 ml of ethanol was added thereto. To the solution was further added 1.7 g of sodium borohydride while stirring. The stirring was continued for an additional 30 minutes at room temperature while  
25 externally cooling the heat generated. The reaction

mixture was dried to a solid under reduced pressure, and water was added to the residue. The insoluble precipitate was collected by filtration, thoroughly washed with water and dried under reduced pressure to obtain  
5 2.25 g of crude 2-chloro-5-piperidino-3,4-dihydroquinazoline as an amorphous powder. This product was used as it was as a starting material in Example 1.

Reference Example 2

(a) 13.0 g of 2,3-dichloro-6-nitrobenzonitrile was  
10 dissolved in 50 ml of dimethylformamide, and 11.0 g of pyrrolidine was added to the solution, followed by stirring while externally cooling because of heat generation. After continuing the stirring for 30 minutes, the reaction mixture was poured into water. The precipitate  
15 thus formed was filtered, washed with water and then with methanol to obtain 13.3 g of 2-chloro-6-nitro-3-pyrrolidino-benzonitrile (melting point: 170-173°C).

(b) 25 of the above-described compound was dissolved in 400 ml of dried tetrahydrofuran. To the resulting  
20 solution was introduced under a nitrogen stream diborane gas which was produced from 60 g of boron trifluoride ethyl etherate and 10 g of sodium borohydride in a usual manner, followed by stirring at room temperature for 5 hours. 190 ml of a 10% hydrochloric acid aqueous solution was  
25 added thereto portionwise, and stirring was continued for

2 hours. The tetrahydrofuran was removed by distillation under reduced pressure, and the aqueous layer was washed with chloroform, rendered alkaline with sodium hydrogencarbonate, and extracted with chloroform. The  
5 extract was washed with water, dried, and distilled off to remove the chloroform. The residue was purified by silica gel chromatography to yield 13.1 g of 2-chloro-6-nitro-3-pyrrolidinobenzylamine (melting point: 71-73°C).

10 (c) 6.5 g of the above-described compound and 1.4 g of sodium carbonate were added to 80 ml of dimethylformamide, and the mixture was heated at 80°C while stirring. To the resulting mixture was added a solution  
15 of 4.27 g of ethyl bromoacetate in 60 ml of dimethylformamide, followed by stirring at that temperature for 3.5 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in a 5% aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and washed with benzene. The aqueous layer was made alkaline with  
20 aqueous ammonia and extracted with benzene. The extract was washed with water, dried and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to obtain 6.65 g of ethyl (2-chloro-6-nitro-3-pyrrolidinobenzyl)aminoacetate as an oily  
25 substance.

(d) 4.0 g of the above prepared compound was dissolved in 70 ml of ethanol, and 100 mg of platinum oxide was added thereto to effect catalytic reduction at room temperature under atmospheric pressure. After completion of the reaction, the catalyst was removed by filtration, and the filtrate was dried to a solid under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to obtain 2.64 g of ethyl (6-amino-2-chloro-3-pyrrolidinobenzyl)aminoacetate (melting point: 69-70°C).

Reference Example 3

(a) 65 g of 5-chloro-2-nitrobenzonitrile was dissolved in 150 ml of dimethylformamide, and 150 ml of a 50% aqueous solution of dimethylamine was added thereto. After cooling the heat generated, the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was poured into water, and the precipitate thus formed was collected by filtration, washed with water and then with methanol to obtain 64.5 g of 5-dimethylamino-2-nitrobenzonitrile (melting point: 174-175°C).

(b) A solution consisting of 120 ml of trifluoroacetic acid and 200 ml of tetrahydrofuran was added to a solution of 60 g of sodium borohydride in 300 ml of tetrahydrofuran under ice-cooling to a temperature of 15°C or less. 63.4 g of 5-dimethylamino-2-nitrobenzonitrile was

added to the mixture, followed by stirring. After cooling the heat generated, the stirring was continued at room temperature overnight. 650 ml of a 10% aqueous solution of hydrochloric acid was then added thereto, followed by heat-refluxing for 1.5 hours. The tetrahydrofuran was removed by distillation under reduced pressure. The aqueous layer was washed with benzene, rendered alkaline with a sodium hydroxide aqueous solution, and extracted with chloroform. The extract was washed with water, dried and distilled off to remove the chloroform. The residue was purified by silica gel chromatography to obtain 33.4 g of 5-dimethylamino-2-nitrobenzylamine (melting point: 97-98°C).

(c) A mixture consisting of 33.4 g of the above-obtained compound, 9 g of sodium carbonate and 400 ml of dimethylformamide was heated to 80°C, and a solution of 28.2 g of ethyl bromoacetate in 500 ml of dimethylformamide was added thereto dropwise over a period of 2.5 hours. After the mixture was further stirred at 80°C for an additional 2.5 hours, the dimethylformamide was removed by distillation under reduced pressure. The residue was dissolved in a 5% hydrochloric acid aqueous solution and washed with chloroform. The aqueous layer was made alkaline with ammonia and then extracted with benzene. The extract was washed with water, dried and distilled off to remove

benzene. The residue was purified by silica gel chromatography to obtain 25.5 g of ethyl (5-dimethylamino-2-nitrobenzyl)aminoacetate (melting point: 70-72°C).

(d) 25.4 g of the above-described compound was dissolved in 800 ml of ethanol, and 5 g of 5% palladium-on-charcoal was added thereto to conduct catalytic reduction at room temperature. The catalyst was filtered, and the filtrate was distilled off under reduced pressure to obtain 21.8 g of crude ethyl (2-amino-5-dimethylamino-benzyl)aminoacetate.

#### Example 1

1.9 g of 2-chloro-5-piperidino-3,4-dihydroquinazoline was dissolved in 50 ml of methylene chloride. 1.4 g of ethyl bromoacetate and 0.2 g of tetrabutylammonium iodide were added to the solution, and 7.5 ml of a 10N sodium hydroxide aqueous solution was further added thereto in a nitrogen stream while stirring. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was washed with water, dried, and distilled off under reduced pressure to obtain crude oily ethyl (2-chloro-5-piperidino-3,4-dihydroquinazolin-3-yl)acetate in a substantially quantitative yield. The crude product was added to 10 ml of a 10% ethanolic solution of ammonia and heated in a sealed tube at 120 to 130°C for 4 hours. After cooling, crystals thus precipitated were collected by filtration,

washed with water and dried to obtain 0.65 g of 6-piperidino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-one. This product was suspended in methanol and dissolved therein by adjusting the pH to 1 to 2 with concentrated hydrochloric acid. The solution was treated with activated carbon, followed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the crystals thus precipitated were collected to obtain a hydrochloride (melting point: 242-245°C with decomposition).

10 IR  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 3100-2300, 1795, 1685, 1630, 1615, 1590

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.35-1.9 (6H, m), 2.6-2.95 (4H, m), 4.31 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.95-7.1 (2H, m), 7.34 (1H, t)

15 Elementary Analysis for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ :  
Calcd.: C, 47.50%; H, 6.30%; N, 14.77%  
Found : C, 47.39%; H, 5.99%; N, 14.81%

Examples 2 to 19

20 In the similar manner as described in Example 1, the compounds shown in Table 1 were obtained. The starting compounds used in these Examples were prepared in the similar manner as described in Reference Example 1.



Table I

Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent) (δ)	Molecular Formula			
						Calcd. (%)	Found (%)		
						C	H	N	
2	6-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	II	232-233	3350 3100-2400 1800 1685 1630 1615 1590	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.77(6H, s) 4.28(2H, s) 4.78(2H, s) 7.2-7.5(3H, m)	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O·2HCl· $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O	46.17	5.49	17.95
						45.85	5.80	17.67	
3	6-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	II	192-194	3395 3070-2400 1790 1690 1655 1585	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.95(6H, t) 2.9-3.3(4H, m) 4.27(2H, s) 4.72(2H, s) 7.1-7.6(3H, m)	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O	45.78	6.59	15.25
						45.41	6.13	15.09	
4		II	178-180	3380 3100-2200 1785 1680 1610 1605 1510	(D <sub>2</sub> O) 2.98(3H, s) 4.16(2H, s) 4.56(2Hx2, s) 6.9-7.2(3H, m) 7.2(5H, s)	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O	54.42	5.58	14.10
						54.14	5.65	13.84	

Table 1 (Cont'd)

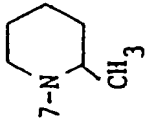
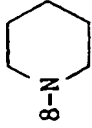
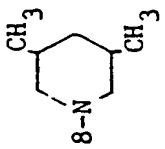
Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent)(δ)	Molecular Formula	
						Calcd. (%)	Found (%)
5		H	unclear	3400	(D <sub>2</sub> O)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O	
				3000-2600	1.08(3H,t)	51.21	6.45
				1795 1680	1.65-2.3(6H,m)	14.93	
				1605 1510	2.95-3.15(3H,m)		
					4.36(2H,s)	50.85	6.36
6		H	272-275	3420	(DMSO-d <sub>6</sub> )	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O	
				3400-2300	1.45-2.2(6H,m)	49.87	6.14
				1805 1695	3.25-3.6(4H,m)	15.51	
				1655 1605	4.28(2H,s)		
				1525	4.69(2H,s)	49.25	6.25
7		H	262-264	3410	(DMSO-d <sub>6</sub> )	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O	
				3100-2300	0.93(6H,d)	52.45	6.73
				1790 1685	1.6-2.4(4H,m)	14.39	
				1610	2.74(2H,t)		
					3.35-3.65(2H,m)	52.45	6.74
					4.27(2H,s)		
					4.67(2H,s)		
					7.25-7.55(3H,m)		

Table 1 (Cont'd)



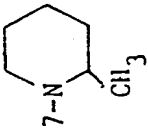
Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR. (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent)(δ)	Molecular Formula		
						Calcd. (%)	Found (%)	
						C	H	N
8		H	> 280	3420 3150-2000 1790 1765 1630 1600	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.95-3.2 (4H, m) 2.64 (4H, m) 4.24 (2H, s) 4.57 (2H, s) 6.9 (2H, m) 7.10 (1H, d)	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl · $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O	47.47	5.41 15.82
9		6-Cl	235-237	3350 2650(br s) 1800 1785 1600 1630 1590	(TFA) 2.29(6H, m) 3.90(4H, m) 4.61(2H, s) 5.02(2H, s) 7.40(1H, d) 7.86(1H, d)	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O · 2HCl · 2H <sub>2</sub> O	43.55 5.60 13.54	43.63 5.35 13.44
10		6-Cl	> 280	3400 2950-2600 1790 1680 1630 1590 1485	(DMSO-d <sub>6</sub> -D <sub>2</sub> O) 0.84(3H, d) 1.6 (6H, m) 3.0-3.5(1H, m) 4.28(2H, s) 4.68(2H, s) 7.18(1H, d) 7.37(1H, d)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O · 2HCl · $\frac{3}{2}$ H <sub>2</sub> O	45.89 5.78 13.38	46.02 5.17 13.35

Table 1 (Cont'd)

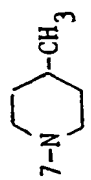
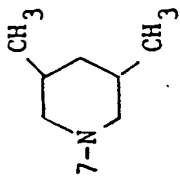
Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent) (δ)	Molecular Formula		
						Calcd. (%)	Found (%)	
						C	H	N
11		6-Cl	240-245	3400 2900-2600 1760 1680 1630 1590 1490	(TFA) 1.22(3H, br s) 2.0-2.4(5H, m) 3.95(4H, m) 4.63(2H, s) 5.06(2H, s) 7.45(1H, d) 7.86(1H, d)	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN	O·2HCl·H <sub>2</sub> O	
12		6-Cl	265-280	3350 2900-2600 1790 1680 1625 1490	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.87(6H, d) 1.8 (4H, m) 2.16(2H, t) 3.13(2H, m) 4.26(2H, s) 4.65(2H, s) 7.13(1H, d) 7.24(1H, d)	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ClN	O·2HCl·H <sub>2</sub> O	
13	8-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-Cl	> 280	3400 3150-2450 2350 1785 1690 1630 1595	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.92(6H, s) 3.17(3H, s) 4.27(2H, s) 4.54(2H, s) 6.62(2H, s)	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN	O·2HCl·CH <sub>3</sub> OH	
						42.24	5.18	15.16
						42.28	5.05	15.01

Table 1 (Cont'd)






Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent) (δ)	Molecular Formula	
						Calcd. (%)	Found (%)
						C	H N
14		6-Cl	> 280	3700-3100 3100-2400 1780 1690 1630 1610	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.60(6H,m) 3.17(3H,s) 3.24(4H,m) 4.27(2H,s) 4.57(2H,s) 7.03(2H,s)	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O·CH <sub>3</sub> OH	44.93 5.89 13.10 45.54 5.44 12.60
15	7-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8-Cl	280-282	3300 2650(br s) 1780 1680 1635 1500	(D <sub>2</sub> O) 3.34(6H,s) 4.36(2H,s) 4.87(2H,s) 7.40(1H,s) 7.74(1H,s)	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O·2HCl·2H <sub>2</sub> O	38.57 5.12 14.99 38.52 4.87 14.82
16		8-Cl	185-187	3440 2650 (br s) 1800-1680 1640 1615 1595	(D <sub>2</sub> O) 1.7-2.4(6H,m) 3.75-3.95(4H,m) 4.51(2H,s) 5.02(2H,s) 7.80(1H,s) 7.52(1H,s)	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O	45.53 5.35 14.16 45.10 5.37 14.08

Table 1 (Cont'd)

Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent)(δ)	Molecular Formula Calcd. (%) Found (%)
17		8-Cl	269-270	3400-2450 1790 1680 1630 1580	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.65-2.8(4H, m) 2.85-3.0(4H, m) 4.22(2H, s) 4.64(2H, s) 7.10(1H, s) 7.36(1H, s)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl· $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O 47.74 4.86 15.91 48.21 5.01 15.64
18		8-CH <sub>3</sub>	200	3380 2900-2200 1780 1680 1610 1590	(D <sub>2</sub> O) 1.6-2.2(6H, m) 2.50(3H, s) 3.69(4H, m) 4.37(2H, s) 4.84(2H, s) 7.16(1H, s) 7.58(1H, s)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O 50.01 6.56 14.58 50.09 6.68 14.59
19		8-OCH <sub>3</sub>	unclear	3370 3000-2600 1785 1680 1600	(D <sub>2</sub> O) 1.5-2.2(6H, m) 1.20(t) 3.5-3.7(4H, m) 3.86(q) 4.00(3H, s) 4.36(2H, s) 4.78(2H, s) 7.52(1H, s) 7.90(1H, s)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl·H <sub>2</sub> O· $\frac{1}{2}$ C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 49.28 6.57 13.52 49.80 6.45 13.53

Example 20

2.6 g of ethyl (6-amino-2-chloro-3-pyrrolidino-benzyl)aminoacetate was dissolved in 50 ml of ethanol, and a solution of 0.88 g of cyanogen bromide in 5 ml of ethanol was added to the solution, followed by stirring at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was adjusted to a pH of 8 to 9 with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, and the stirring was continued for an additional one hour. Adjustment to a pH of 10 with a 2N sodium hydroxide aqueous solution precipitated crystals, which were then collected by filtration, washed with water and dried to obtain 2.2 g of a free base of 6-chloro-7-pyrrolidino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]-quinazolin-2-one. This product was converted to its hydrochloride in a usual manner (melting point: 233°C with decomposition).

IR<sub>v</sub> <sup>KBr</sup> <sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3320, 2800, 1450, 1790, 1680, 1590

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.92 (4H, m), 3.33 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.29 (1H, d)

Elementary Analysis for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O:

Calcd.: C, 44.06; H, 5.02; N, 14.08 (%)

Found : C, 44.34; H, 5.10; N, 14.62 (%)

Example 21

21.0 g of ethyl (2-amino-5-dimethylamino-benzyl)aminoacetate was dissolved in 200 ml of ethanol, and a solution of 8.8 g of cyanogen bromide in 60 ml of ethanol was added thereto, followed by stirring at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen-carbonate, followed by stirring for 30 minutes. The stirring was further continued at 60°C for an additional one hour, and the precipitate thus formed was collected by filtration, washed with water and dried to obtain 13.3 g of a free base of 7-dimethylamino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-one. The product was then treated with methanol-hydrochloric acid to form a dihydrochloride (melting point: 250-252°C with decomposition).

IR<sub>v</sub>  $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3500, 3200, 3020-2300, 1790, 1770, .  
1680

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3.34 (6H, s), 4.42 (2H, s), 4.94  
(2H, s), 7.31 (1H, d), 7.58 (2H, dd)

Elementary Analysis for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ :

Calcd.: C, 46.17; H, 5.49; N, 17.95 (%)

Found : C, 46.58; H, 5.42; N, 17.78 (%)



Examples 22 to 25

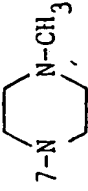
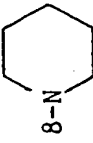
In the same manner as described in Example 20, the compounds shown in Table 2 were obtained. The starting compounds used in these Examples were prepared according to the method as described in Example 20.

5

Table 2

Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR. (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent) (δ)	Molecular Formula		
						Calcd. (%)	Found (%)	
						C	H	N
22	7-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6-Cl	186-188	3460 3210	(D <sub>2</sub> O)	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O·2HCl·H <sub>2</sub> O		
				2900-2400	3.38(6H, s)	40.53	4.82	15.75
				1780 1670	4.41(2H, s)			
				1590 1480	4.88(2H, s)	40.33	4.92	15.60
23	7-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	6-Cl	223-225	3300	(D <sub>2</sub> O)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O·2HCl· $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O		
				3050-2650	1.2 (6H, t)	44.88	5.38	14.95
				1790 1690	3.83(4H, q)			
				1600 1500	4.51(2H, s)	44.86	5.67	14.83
					4.98(2H, s)			
					7.41(1H, d)			
					7.81(1H, d)			

Table 2 (Cont'd)

Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent) (δ)	Molecular Formula		
						Calcd. (Z)	Found (Z)	
						C	H	N
24		6-Cl	229-232	3400 2840 2600(br s) 1790 1680 1620 1480	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.22(3H,s) 2.5 (4H,m) 2.86(4H,m) 3.67(2H,s) 4.43(2H,s) 6.68(1H,d) 7.01(1H,d)	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O·2HCl		
						41.98	4.93	16.32
						41.56	5.62	15.98
25		7-CH <sub>3</sub>	unclear	3450 3000-2650 1780 1690 1800	(D <sub>2</sub> O) 1.9 (2H,m) 2.15(4H,m) 2.53(3H,s) 3.73(4H,m) 4.38(2H,s) 4.85(2H,s) 7.35(2H,s)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O·2HCl· $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O		
						52.47	6.33	15.30
						52.90	6.59	14.96

Example 26

1.5 g of 6-chloro-7-pyrrolidino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-one dihydrochloride was dissolved in 50 ml of methanol and catalytically reduced in the presence of 250 mg of 10% palladium-on-charcoal at ambient temperature under atmospheric pressure. After completion of the reaction, the catalyst was removed by filtration, and the filtrate was dried to a solid under reduced pressure to obtain 0.84 g of 7-pyrrolidino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-one dihydrochloride (melting point: above 280°C).

IR  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2800, 1800, 1670, 1600, 1510

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (4H, m), 3.88 (4H, m),  
4.45 (2H, s), 4.93 (2H, s),  
7.35 (1H, d), 7.54 (2H, m)

Elementary Analysis for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

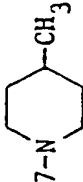
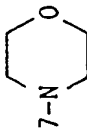
Calcd.: C, 48.43; H, 5.81; N, 16.13 (%)

Found : C, 48.90; H, 5.90; N, 16.16 (%)

Examples 27 and 28

In the similar manner as described in Example 26, the compounds shown in Table 3 were obtained. The starting compounds used in Examples 28 and 29 are the compounds as obtained in Examples 11 and 17, respectively.

Table 3

Example No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Decomp. point (°C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	<sup>1</sup> H-NMR (Solvent)(δ)	Molecular Formula		
						Calcd. (%)	Found (%)	
27		H	170-180	3330 3050-2500 1790 1680 1605 1510	(D <sub>2</sub> O)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>4</sub> 0.2HCl· $\frac{3}{2}$ H <sub>2</sub> O		
					1.10(3H, br s)			
					1.6-2.3(5H, m)	50.01	6.56	14.58
					3.7(4H, m)			
					4.45(2H, s)	49.80	6.19	13.92
28		H	> 280	3400 2650(br s) 1795 1665 1590 1495	(D <sub>2</sub> O)	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> 0.2HCl·2H <sub>2</sub> O		
					3.7-3.9(4H, m)			
					4.1-4.3(4H, m)	44.11	5.82	14.70
					4.45(2H, s)			
					4.94(2H, s)	43.97	5.72	14.49
					7.36(1H, d)			
					7.60(1H, d)			
					7.67(1H, dd)			

Formulation Example 1

The following components were blended, granulated and punched out to prepare tablets each weighing 100 mg.

	8-Chloro-7-piperidino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-one dihydrochloride monohydrate	30 mg
5	Lactose	626 mg
	Corn starch	300 mg
	Hydroxypropyl cellulose	40 mg
	Magnesium stearate	4 mg
		<hr/>
		Total: 1,000 mg

10

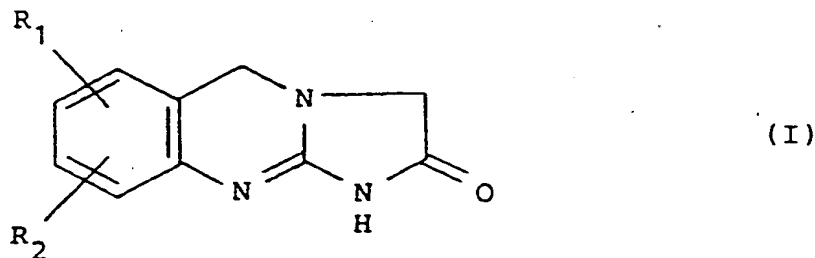
Formulation Example 2

300 mg of 7-dimethylamino-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]quinazolin-2-one dihydrochloride semi-hydrate and 1.0 g of D-mannitol were dissolved in distilled water for injection to make 100 ml. The solution was filtered using a membrane filter of 0.2  $\mu$ , placed in vials in 1.0 ml portions, freeze-dried, and sealed to prepare freeze-dried injection preparations.

While the invention has been described in detail and with reference to specific embodiments thereof, it will be apparent to one skilled in the art that various changes and modifications can be made therein without departing from the spirit and scope thereof.

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. Imidazoquinazolin-2-one compounds of the general formula (I):



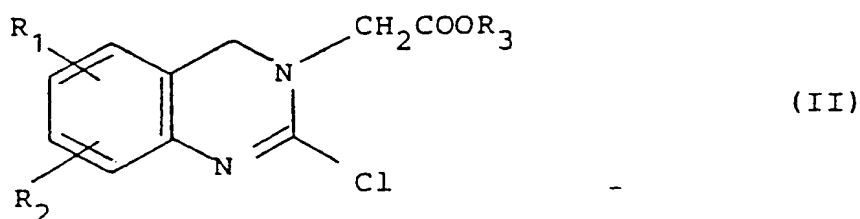
wherein  $R_1$  represents a di-lower alkylamino group having  
 5 1 to 6 carbon atoms in its alkyl moiety, a cyclic amino  
 group or a substituted cyclic amino group; and  $R_2$   
 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl  
 group having 1 to 6 carbon atoms or a lower alkoxy group  
 having 1 to 6 carbon atoms, with proviso that the case  
 10 wherein  $R_1$  is a 7-piperidino group and  $R_2$  is a hydrogen  
 atom is excluded,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. An imidazoquinazoline compound as claimed in  
 Claim 1, wherein the cyclic amino group is a 1-pyrrolidinyl  
 group, a 1-piperidinyl group, a 1-piperazinyl group or a  
 4-morpholinyl group, and the substituted amino group is a  
 5 4-methyl-1-piperazinyl group, a 4-methyl-1-piperidinyl  
 group, a 2-methyl-1-piperidinyl group or a 3,5-dimethyl-1-

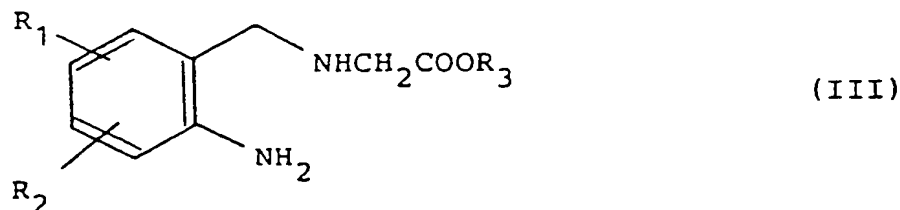
piperidinyl group.

3. A process for preparing the imidazoquinazolin-2-one compounds of the general formula (I) of claims 1 or 2 which comprises reacting a compound represented by the formula (II):



wherein  $R_1$  and  $R_2$  are as defined above; and  $R_3$  represents a lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, with ammonia in the presence of a solvent at a temperature of from about  $100^{\circ}\text{C}$  to about  $150^{\circ}\text{C}$ .

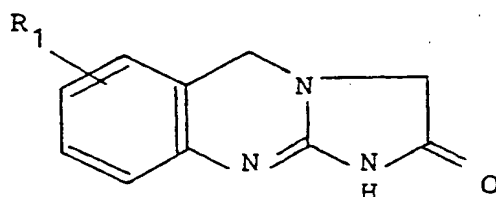
4. A process for preparing the imidazoquinazolin-2-one compounds of the general formula (I) of claims 1 or 2 which comprises reacting a compound represented by the formula (III):



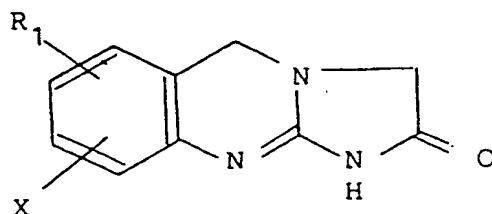


15 wherein  $R_1$  and  $R_2$  are defined above; and  $R_3$  represents a lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, with a cyanogen halide or N-amidinopyrazole in a solvent under reflux or at room temperature, followed by treating the reaction mixture with a weak base.

5. A process for preparing an imidazoquinazolin-2-one compound represented by the formula:



wherein  $R_1$  represents a di-lower alkylamino group having 1 to 6 carbon atoms in its alkyl moiety, a cyclic amino group or a substituted cyclic amino group, which comprises catalytically reducing a compound represented by the formula (IV):



(IV)

10 wherein  $R_1$  is as defined above; and X represents a halogen

atom.

6.       Pharmaceutical composition containing an imidazo-quinazolin-2-one compound of the general formula (I) as claimed in claims 1 or 2, optionally together with a pharmaceutical carrier and/or diluent.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

0076199

n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, un composé de formule (III) dans laquelle B représente un radical méthylène ou éthylène et un composé de formule (V) dans laquelle X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2,/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino, morpholino, pipérazin-1-yl, méthyl pipérazin-1-yl, hydroxyéthyl pipérazin-1-yl, phényl-pipérazin-1-yl, éthoxycarbonyl pipérazin-1-yl.

6. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, un composé de formule (III) dans laquelle B représente un radical méthylène et un composé de formule (V) dans laquelle X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2,/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino.

7. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :

- 25 - la 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- la 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- la 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- 30 - la 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- la 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino) méthyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels;
- 35 - la 1-pipéridinométhyl-4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.

dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir le produit de formule (IV) avec un produit de formule (V) :



5 dans laquelle X a la signification déjà indiquée, pour obtenir le produit de formule (I) recherché que l'on peut, le cas échéant, salifier.

2. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

a) la réaction du produit de formule (II) avec le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est effectuée au  
10 sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide et le cas échéant, en présence d'un agent alcalin;

b) le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est le dérivé chloré du chlorure d'acyle ;

15 c) la cyclisation du produit de formule (II<sub>a</sub>) est effectuée par chauffage en présence d'un acide ;

d) la réaction du produit de formule (IV) avec le produit de formule (V) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le toluène et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin

20 3. - Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on réduit les composés correspondant de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone.

4. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un  
30 radical méthoxy ou un radical nitro,

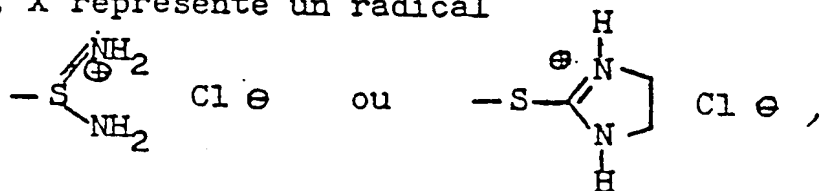
Y représente un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou benzyle et un composé de formule (III) dans laquelle B représente un radical méthylène  
35 ou éthylène.

5. - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle

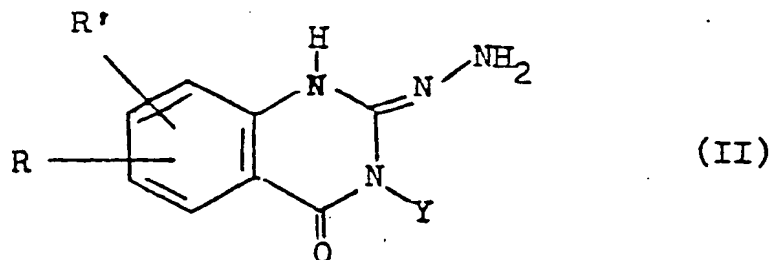
R et R' représentent un atome d'hydrogène,

40 Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle

soufre et d'azote, ledit atome d'azote pouvant être substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical hydroxyalcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, ou  
 5 par un radical alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, ou enfin, X représente un radical



caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :

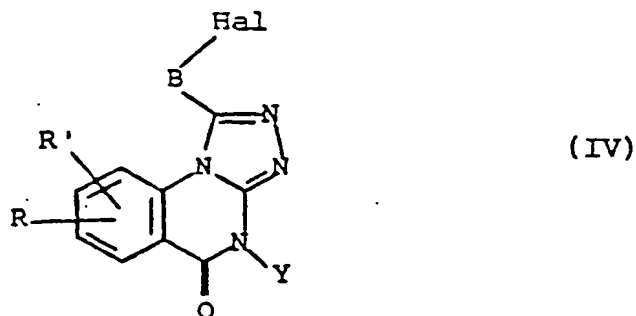


10

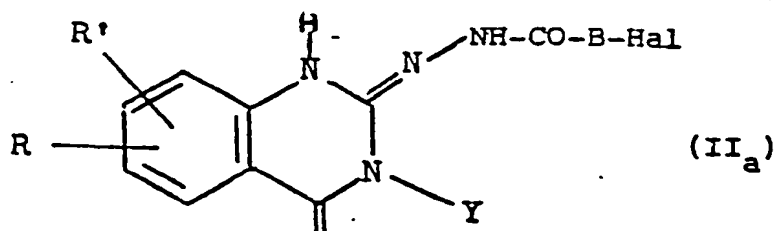
dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, avec le dérivé halogéné d'un halogénure d'acyle de formule (III) :



15 dans laquelle Hal et Hal<sub>1</sub> représentent un atome de chlore ou de brome et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (IV) :



20 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, le cas échéant, après avoir isolé puis cyclisé le produit intermédiaire de formule (II<sub>a</sub>) :

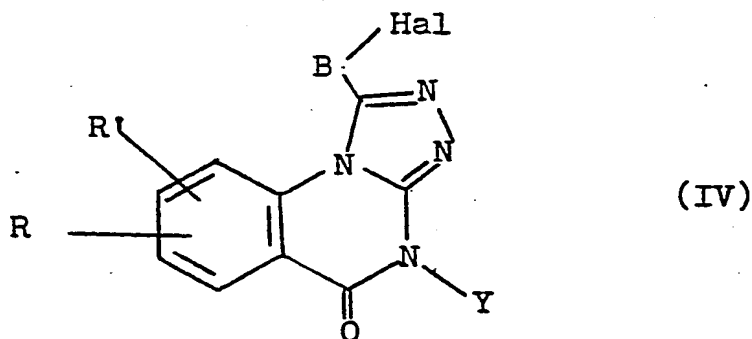


les nouvelles triazoloquinazolones, telles que définies à la revendication 2, 3 ou 4, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

16. - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles triazoloquinazolones telles que définies à l'une quelconque des revendications 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

17. - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 14, 15 ou 16.

18.- A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IV) :

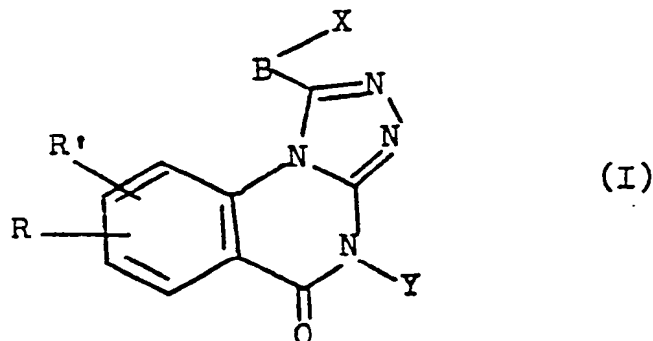


15 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée.

0076199

## Revendications :

1.- Procédé pour préparer les nouvelles triazoloquinazolones ainsi que leurs sels, répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical nitro, Y représente ————— un radical alcoyle, linéaire

ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone,

B représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$  ou un

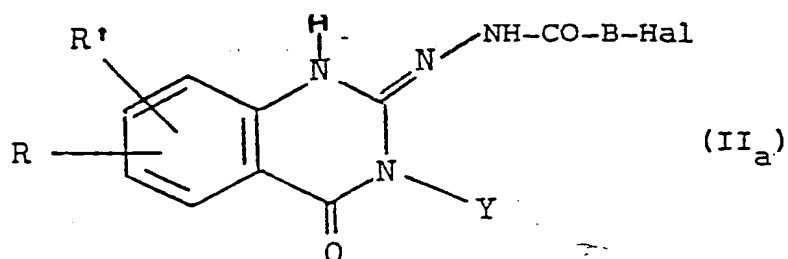
radical alcoylène  $-(\text{CH}_2)_n-$  dans lequel n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

X représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$  dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, iden-

tiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, un radical aminoalcoyle, monoalcoyl ou dialcoylaminoalcoyle dans lesquels les groupements alcoyles renferment de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pipéridinoalcoyle, morpholinoalcoyle ou pipérazinylalcoyle ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec 1 atome d'azote auxquels ils sont liés un hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1 ou 2 radicaux méthyle, ou pouvant renfermer en outre un atome d'oxygène, de



dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, le cas échéant, après avoir isolé puis cyclisé le produit intermédiaire de formule (II<sub>a</sub>) :



5 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir le produit de formule (IV) avec un produit de formule (V) :



10 dans laquelle X a la signification déjà indiquée, pour obtenir le produit de formule (I) recherché que l'on peut, le cas échéant, salifier.

12. - Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que :

- 15 a) la réaction du produit de formule (II) avec le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide et le cas échéant, en présence d'un agent alcalin ;
- b) le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est le dérivé chloré du chlorure d'acyle ;
- 20 c) la cyclisation du produit de formule (II<sub>a</sub>) est effectuée par chauffage en présence d'un acide ;
- d) la réaction du produit de formule (IV) avec le produit de formule (V) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le toluène et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin.

13. - Procédé selon la revendication 11, pour la préparation des composés de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on réduit les composés correspondant de formule (I), dans laquelle Y représente un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone.

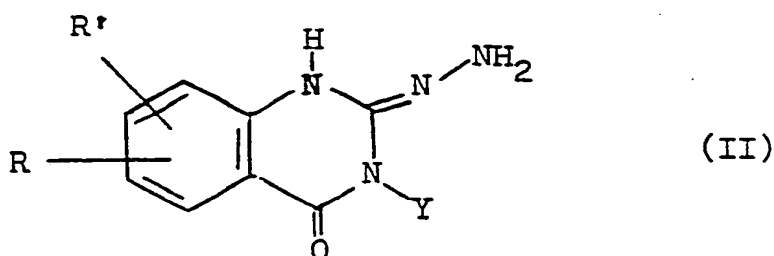
30 14. - Médicaments caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles triazoloquinazolinones telles que définies par la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15. - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par

B représente un radical méthylène,

X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2, 3,4, 5, 6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino.

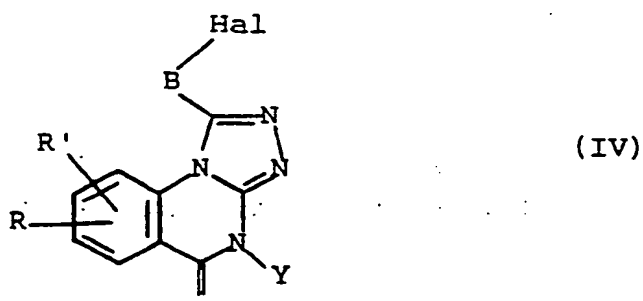
- 5 5. - La 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
6. - La 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
7. - La 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
- 10 8. - La 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
9. - La 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino) méthyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
- 15 10. - La 1-pipéridinométhyl-4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels.
11. - Procédé de préparation des nouvelles triazoloquinazolones telles que définies à la revendication 1, ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :
- 20



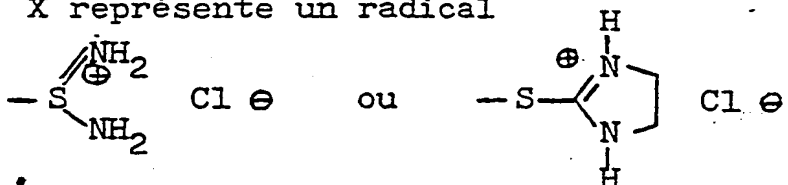
dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, avec le dérivé halogéné d'un halogénure d'acyle de formule (III) :



dans laquelle Hal et Hal<sub>1</sub> représentent un atome de chlore ou de brome et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (IV) :



soufre et d'azote, ledit atome d'azote pouvant être substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical hydroxyalcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, ou  
 5 par un radical alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, ou enfin, X représente un radical



2. - Dérivés répondant à la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans  
 10 ladite formule (I), R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical nitro,

Y représente ————— un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical  
 15 cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou benzyle  
 B représente un radical méthylène ou éthylène,  
 X a la signification déjà indiquée.

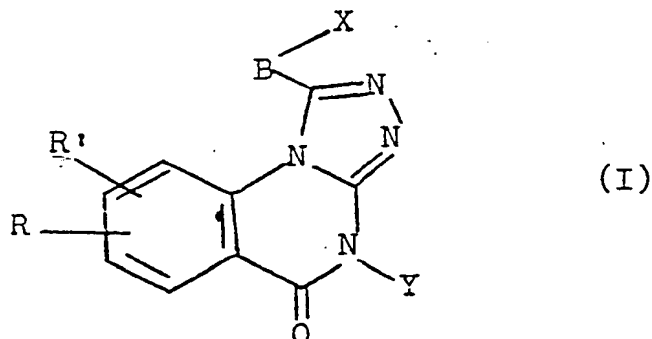
3. - Dérivés répondant à la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans  
 20 ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène  
 Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle,

B représente un radical méthylène ou éthylène,  
 25 X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonane  
 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthyl-pipéridino, morpholino,  
 30 pipérazin-1-yl, méthyl pipérazin-1-yl, hydroxyéthyl-pipérazin-1-yl, phénylpipérazin-1-yl, éthoxy carbonyle pipérazin-1-yl.

4. - Dérivés répondant à la formule générale (I) de la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans  
 ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène,  
 35 Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle,

Revendications :

1. - Nouvelles triazoloquinazolones, ainsi que leurs sels, caractérisées en ce qu'elle répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical nitro,

Y représente ————— un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone,

B représente un groupement



ou un

radical alcoylène  $-(\text{CH}_2)_n-$  dans lequel n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

X représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ -\text{N}- \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$  dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un

groupement alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, un radical aminoalcoyle, monoalcoyl ou dialcoylaminoalcoyle dans lesquels les groupements alcoyles renferment de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pipéridino-alcoyle, morpholino-alcoyle ou pipérazinylalcoyle ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1 ou 2 radicaux

Produit de l'exemple	Test A DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Test B DE <sub>50</sub> (mg/kg)
1	0,12	
2		0,50
3	5,28	
4	2,0	
5	0,096	0,3
6	5,0	
7	0,33	
8	1,0	
10	1,97	
11	1,8	
12	1,3	
14	2,9	
19	0,185	
20	0,8	
21	0,11	0,15
22	0,84	
23	>1	1,0
24	2,76	1,8
25	5,0	3,5
26	3,75	1,0
27		0,8
29	0,35	0,5
30		1,0
31	0,58	
33	0,31	

les poumons d'environ 10 cm d'eau.

On mesure la pression sanguine dans l'artère carotide droite.

5 La substance à tester est administrée par la veine jugulaire gauche, le rinçage du dispositif étant assuré par 0,1 cm<sup>3</sup> d'une solution à 0,9% de chlorure de sodium dans l'eau distillée. La substance à tester est administrée immédiatement avant l'histamine qui est utilisée comme agoniste.

On enregistre les variations respiratoires.

10 Les résultats figurant dans le tableau ci-après expriment la dose efficace de chaque produit, requise pour réduire de 50% la constriction induite par l'histamine.

B) Mesure de la résistance respiratoire (test B).

15 On utilise des cobayes mâles Dunkin-Hartley pesant de 400 à 650 g, anesthésiés par une combinaison d'Hypnorm (1 ml/kg i.m) et de Valium (5 mg/kg i.p) et dont la trachée est intubée.

20 La substance à tester est administrée par la veine jugulaire droite et la pression sanguine est mesurée dans l'artère carotide gauche.

Les animaux sont ventilés à raison de 6 à 8 cm<sup>3</sup> d'air par injection et une différence de pression de 10 à 12 cm d'eau est obtenue. 40 à 50 injections d'air par minute sont réalisées.

25 Les animaux sont traités au départ par voie intraveineuse par une dose de 4 mg/kg, de manière à obtenir une paralysie des muscles respiratoires.

L'air injecté est enrichi en oxygène.

La résistance respiratoire est mesurée par la méthode de Clay et Hughes. J. Physiol. 308, 427-437 (1980).

30 L'administration du produit à tester et l'analyse des résultats sont effectuées comme décrit au test A).

Les résultats figurant dans le tableau ci-après, montrent la dose efficace de chaque produit, nécessaire pour réduire de 50% la résistance induite par l'histamine.

Exemple 43 : Monohydrate du chlorhydrate de 1-pipéridinométhyl 4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one.

On met en suspension de 5 g de 4-allyl 1-piridinométhyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one (préparé dans l'exemple 33) dans 300 cm<sup>3</sup> d'un mélange chloroforme-éthanol (1-1) et ajoute 500 mg de palladium à 5% sur charbon. On maintient le mélange résultant pendant 1 heure et demie sous hydrogène jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. On filtre le mélange, évapore le solvant et obtient 4,3 g de produit attendu brut. On transforme ce produit en monohydrate du chlorhydrate comme décrit dans l'exemple 1. Le produit ainsi obtenu a le même point de fusion que le produit obtenu à l'exemple 1.

Exemples de compositions pharmaceutiques.

15 Exemple 44 :

On a préparé des comprimés ayant la formulation suivante :

- Produit de l'exemple 1 ..... 15 mg
  - Excipient q.s. pour un comprimé ..... 100 mg
- (Détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 45 :

On a préparé des aérosols délivrant par dose :

- Produit de l'exemple 1 ..... 2 mg
- Emulsifiant ..... 0,15mg
- 25 - Propulseur ..... 50 mg

Exemple 46 :

On a préparé un sirop ayant la formulation suivante :

- Produit de l'exemple 1 ..... 0,3mg
- Excipient aromatisant q.s.p. .... 100 ml.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

30

A) Action sur le bronchospasme provoqué par l'histamine chez le cobaye (test A).

On opère suivant la méthode de Konzett et Rossler /Arch. exp. Path. Pharmacol. 1195, 71 (1940)/.

35

On utilise des cobayes mâles Dunkin Hartley pesant de 350 à 650 g, anesthésiés par voie intrapéritonéale par de l'uréthane (7 ml/kg d'une solution à 25% dans l'eau distillée).

On opère comme décrit par Konzett et Rossler, à l'aide d'une pompe injectant des doses d'air de 8 cm<sup>3</sup> à raison de 52

Tableau III (suite)

Exemples	F. °C	Formule	P.Mol. (incl. H <sub>2</sub> O)	moles H <sub>2</sub> O	CALCULE			TROUVE		
					%C	%H	%N	%C	%H	%N
38	188-95	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	410.4		55.61	6.14	17.07	55.74	6.10	17.27
39	193-200	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	410.4		55.61	6.14	17.07	55.58	6.10	17.23
40	281-87	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	414.1	1.0	52.18	6.09	16.90	52.26	6.04	17.12
41	200-01	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	396.3		54.55	5.85	17.67	54.60	5.84	17.79
42	227-29	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	444.4	1.0	54.05	7.03	15.75	54.05	6.89	15.83



Tableau III (suite)

Exemples	F. °C.	Formule	P.Mol. (incl. H <sub>2</sub> O)	moles H <sub>2</sub> O	CALCULE			TROUVE				
					%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl
19	151-154	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> OCl	379.9	1.0	56.91	6.90	18.43	9.33	57.17	6.85	18.58	9.40
20	144-145.5	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> OCl	389.4	0.75	58.60	7.12	17.98	9.10	58.51	7.21	17.41	9.39
21	156-156.5	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> OCl	339.4	-	67.23	7.42	20.63		67.29	7.41	20.67	
22	122-126	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	439.9	0.75	54.61	6.99	15.92	16.12	54.68	6.89	15.94	15.72
23	236-40	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> OCl	338.3	0.25	56.80	6.11	20.70	10.48	56.85	6.07	20.59	10.65
24	225-28	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl	335.8	-	53.65	5.40	20.86	10.56	53.54	5.40	20.67	10.44
25	175-80	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	461.4	1.0	46.85	5.64	18.22	15.40	46.66	5.61	18.16	15.38
26	210-12	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> OCl	321.8	-	55.99	6.22	21.77	11.04	55.76	6.28	21.54	10.94
27	290-92	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> OCl	366.9	1.0	52.38	6.32	22.91	9.66	52.20	6.02	22.75	9.87
28	301-03	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	396.9	1.0	51.45	6.35	21.18	8.93	51.25	6.29	21.21	9.07
29	180-85	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	402.3	1.0	50.76	6.26	17.41	17.63	50.97	6.12	17.35	17.53
30	158-60	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> OCl <sub>2</sub>	381.3	0.5	50.40	6.08	18.60	18.37	50.03	6.18	18.27	18.03
31	233-38	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> OCl	441.0	1.0 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	62.51	6.39	15.85	8.02	62.41	6.33	15.85	8.20
32	223-36	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> OCl	456.0	1.0 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	63.22	6.63	15.36	7.77	63.00	6.47	15.47	7.86
33	208-209	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>5</sub> OCl	377.9	1.0	57.22	6.40	18.53	9.38	57.08	6.28	18.79	9.51
34	172-74	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> OCl	391.9	1.0	58.23	6.69	17.87	9.05	58.35	6.73	18.04	9.32
35	228-34	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> OCl	391.9	1.0	58.23	6.69	17.87	9.05	58.54	6.65	17.77	9.14
36	227-30	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>6</sub> SOCl	324.8	1.0	42.04	4.38	24.53	10.36	42.43	4.29	24.61	10.44
37	245-50	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>6</sub> SOCl	377.9	1.5	44.50	4.80	22.24	9.38	44.71	4.51	22.23	9.38

Tableau III

## ANALYSES

Exemples	F. °C	Formule	P.Mol. (incl. H <sub>2</sub> O)	moles H <sub>2</sub> O	CALCULE			TROUVE				
					%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl
1	211-14	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> OCl	379.9	1.0	56.91	6.90	18.43	9.93	56.90	6.90	18.62	9.63
2	178-82	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> OCl	358.9	0.5	56.90	7.02	19.51	9.88	56.97	6.99	19.66	10.25
3	225-30	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> OCl <sub>2</sub>	462.9	2.75	46.71	6.86	18.16	15.32	46.76	6.84	18.33	15.43
4	228-32	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>5</sub> OCl	365.9	1.0	55.81	6.61	19.14	9.69	55.29	6.66	18.97	9.64
5	196-200	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> OCl	393.9	1.0	57.93	7.16	17.78	9.00	57.92	7.17	17.89	8.98
6	225-32	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>6</sub> OCl	452.5	0.75	61.06	6.35	18.57	7.83	61.03	6.54	18.26	7.54
7	212-6	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> OCl	401.9	-	62.75	7.02	17.42	8.82	62.71	7.01	17.38	8.92
8	215-20	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> OCl										
9	228-30	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> OCl										
10	225-228	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>5</sub> OCl	335.8	-	57.22	6.60	20.85	10.56	57.20	6.62	20.85	10.56
11	210-215	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> OCl	403.4	0.75	59.54	7.37	17.36	8.79	59.52	7.39	17.24	8.92
12	216-219	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> OCl	367.9	1.0	55.50	7.12	19.04	9.64	55.21	7.09	18.88	9.55
13	158-163	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> OCl	377.9	-	60.39	7.47	18.53	9.38	60.54	7.50	18.62	9.46
14	150-154	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> OCl										
15	112-17	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> OCl	406.0	-	62.13	7.95	17.25	8.73	61.89	7.90	17.41	8.77
16	141-44	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> OCl <sub>2</sub>	477.4	2.0	50.31	7.18	17.60		50.03	7.24	17.55	
17	203-06	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> OCl	344.3	1.25	52.32	6.59	20.34	10.30	52.34	6.53	20.28	10.37
18	199-202	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	400.3	-	51.01	5.79	17.49	17.71	51.03	5.84	17.42	17.36

Tableau II (suite)






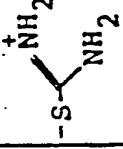
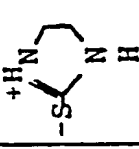










Ex	R	R'	B	Y	X	Rendt. %	Solvant de recristallisation	IR cm <sup>-1</sup>
32	H	H	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	 ·HCl	75	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1500, 1556, 1696, 2350-2700, 3300-3500
33	H	H	CH <sub>2</sub>	allyl	 ·HCl	53	EtOH/Et <sub>2</sub> O	757, 1271, 1490, 1574, 1600, 1615, 1690, 2360-2700, 2950, 3300-3620
34	H	H	CH <sub>2</sub>	allyl	 ·HCl	79	EtOH/Et <sub>2</sub> O	755, 1495, 1570, 1595, 1615, 1690, 2500-2750, 3300-3600
35	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	allyl	 ·HCl	32	EtOH/Et <sub>2</sub> O	755, 1493, 1593, 1598, 1615, 1704, 2500-2750, 3200-3700
36	H	H	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	 Cl <sup>-</sup>	72	Et <sub>2</sub> O	760, 1502, 1580, 1625, 1690, 2600-3550
37	H	H	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	 Cl <sup>-</sup>	92	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1500, 1576, 1596, 1621, 1697, 2600-3500
38	8-Cl	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 	 HCl	77	EtOH	1478, 1592, 1610, 1687, 2360-2660br, 3340-3600br
39	7-Cl	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 	 HCl	83	EtOH/Et <sub>2</sub> O	816, 1240, 1486, 1560, 1608, 1695, 2700-2240br, 3660-3330br
40	8-Cl	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	 HCl	77	EtOH	1475, 1590, 1610, 1683, 2360-2660br, 3300-3600br
41	7-Cl	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	 HCl	58	EtOH/Et <sub>2</sub> O	815, 1484, 1570, 1598, 1610, 1690, 2200-2500br, 3300-3600br
42	7-Me	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 	 HCl	61	EtOH/Et <sub>2</sub> O	1418, 1603, 1654, 1711, 2200-2750br, 3300-3500br

Tableau II (suite)

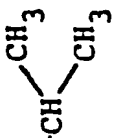















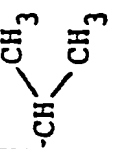
Ex	R	R'	B	Y	X	Rendt. %	Solvant de recristallisation	IR cm <sup>-1</sup>
20	H	H	CH <sub>2</sub>		 ·HCl	71	EtOH/Et <sub>2</sub> O	765, 1295, 1420, 1495, 1575, 1605, 1620, 1700, 2500-2700, 3300-3550
21	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		72	EtOH/Et <sub>2</sub> O	761, 1281, 1612, 1712, 2200- 2750, 3250-3600
22	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	 ·HCl	60	EtOH/Et <sub>2</sub> O	765, 1080, 1285, 1580, 1620, 1655, 1720, 2200-2700, 3200-3550
23	H	H	CH <sub>2</sub>	·CH <sub>3</sub>	 HCl	64	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1507, 1573, 1608, 1622, 1692, 2350-2700, 3200-3600
24	H	H	CH <sub>2</sub>	·CH <sub>3</sub>	 ·HCl	73	EtOH/Et <sub>2</sub> O	759, 1505, 1572, 1621, 1701, 2350-2700, 3200-3600
25	H	H	CH <sub>2</sub>	·CH <sub>3</sub>	 NCO <sub>2</sub> Et·2HCl	70	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1238, 1434, 1486, 1575, 1618, 1690, 2100-2500, 3200-3550
26	H	H	CH <sub>2</sub>	·CH <sub>3</sub>	NEt <sub>2</sub> ·HCl	63	EtOH/Et <sub>2</sub> O	759, 1503, 1574, 1620, 1683, 2400-2750, 3300-3600
27	H	H	CH <sub>2</sub>	·CH <sub>3</sub>	 NMe·HCl	68	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1506, 1618, 1676, 2350- 2750, 3200-3600
28	H	H	CH <sub>2</sub>	·CH <sub>3</sub>	 NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH·HCl	70	EtOH/Et <sub>2</sub> O	754, 1294, 1618, 1673, 1718, 2200-2700, 3200-3600
29	H	H	CH <sub>2</sub>	·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	 2HCl	75	EtOH/Et <sub>2</sub> O	
30	H	H	CH <sub>2</sub>	·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NEt <sub>2</sub> 2HCl	67	EtOH/Et <sub>2</sub> O	
31	H	H	CH <sub>2</sub>		 ·HCl	86	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1500, 1556, 1698, 2400- 2700, 3200-3600

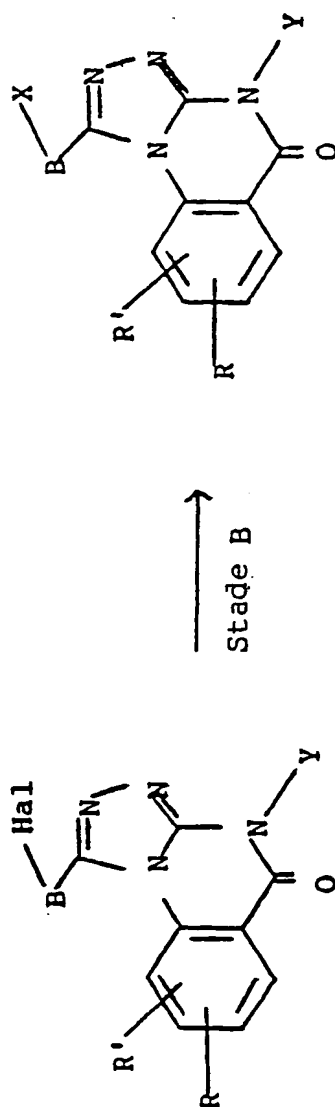
Tableau II (suite)

Ex	R	R'	B	Y	X	Rendt. %	Solvant de recristallisation	IR cm <sup>-1</sup>
9	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	 .HCl	20	EtOH/Et <sub>2</sub> O	751, 1462, 1511, 1576, 1680, 2000-2500
10	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH nPr.HCl	74	EtOH/Et <sub>2</sub> O	765, 1280, 1515, 1580, 1620, 1670, 1730, 2360-2840, 3380-3560
11	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	 .HCl	79	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1505, 1585, 1625, 1665, 1705, 1730, 2400-2900, 3300-3600
12	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH nBu.HCl	75	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1505, 1580, 1605, 1625, 1702, 2500-2850, 3320-3600
13	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>	N(isoPr) <sub>2</sub> .HCl	45	EtOH/Et <sub>2</sub> O	751, 1505, 1583, 1600, 1615, 1690, 2400-2700, 3200-3650
14	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N(nBu) <sub>2</sub> .HCl	61	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1505, 1575, 1605, 1625, 1690, 2300-2500, 3300-3500
15	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N(isoBu) <sub>2</sub> .HCl		EtOH/Et <sub>2</sub> O	756, 1266, 1503, 1574, 1600, 1615, 1690, 2360-2800, 3300-3600
16	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  . 2HCl	79	EtOH/Et <sub>2</sub> O	765, 1290, 1590, 1625, 1670, 1695, 1725, 2500-2800, 3300-3550
17	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NMe <sub>2</sub> .HCl	76	EtOH/Et <sub>2</sub> O	765, 1370, 1480, 1515, 1575, 1615, 1665, 1725
18	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	 2HCl	73	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1075, 1515, 1610, 1645, 1700, 2000-2500, 3300-3550
19	H	H	CH <sub>2</sub>	 .HCl		65	EtOH/Et <sub>2</sub> O	760, 1285, 1460, 1500, 1570, 1620, 1650, 1705, 2100-2700, 3300-3550

0076199

0076199

Tableau II



Ex	R	R'	B	Y	X	Rend. %	Solvant de recristallisation	IR cm <sup>-1</sup>
1	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·HCl	67	MeOH/Et <sub>2</sub> O	761, 1503, 1587, 1623, 1696, 2400-2700, 3300-3600
2	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	NEt <sub>2</sub> ·HCl	61	EtOH/Et <sub>2</sub> O	759, 1420, 1578, 1618, 1690, 2200-2600, 3300-3600
3	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·2HCl	46	EtOH/Et <sub>2</sub> O	757, 1499, 1571, 1692, 2300-2700, 3200-3600
4	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ·HCl	64	EtOH/Et <sub>2</sub> O	758, 1497, 1576, 1685, 2300-2700, 3100-3600
5	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> ·HCl	67	EtOH/Et <sub>2</sub> O	758, 1498, 1572, 1700, 2400-2700, 3200-3650
6	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Ph·HCl	51	EtOH/Et <sub>2</sub> O	755, 1496, 1566, 1679, 2300-2600, 3300-3600
7	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·HCl	42	EtOH/Et <sub>2</sub> O	756, 1496, 1572, 1699, 2500-2800
8	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·Me <sub>2</sub>	50	EtOH/Et <sub>2</sub> O	757, 1070, 1512, 1620, 1663, 1723, 2000-2700, 3300-3600

0076199

Stade B :

En utilisant une méthode analogue à celle utilisée au stade B de l'exemple 1 et en utilisant au départ des composés correspondants de formule (IV), on obtient les produits de  
5 formule (I) figurant aux exemples 1 à 35 et 38 à 42 comme indiqué dans le tableau II ci-dessous.

Le produit de l'exemple 37 a été préparé comme indiqué ci-après.

On chauffe au reflux pendant 16 heures un mélange de 1,5 g  
10 de 1-chlorométhyl 4-méthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one et 0,7 g d'imidazolidinethione dans 30 cm<sup>3</sup> d'acéto-  
ne. Le produit cristallisé formé est filtré, lavé à l'acéto-  
ne et séché. On obtient 1,95 g de produit (F = 245-250°C avec  
décomposition), que l'on recristallise dans un mélange méthanol-  
15 éther.

Le produit de l'exemple 36 a été préparé de manière ana-  
logue à celle du produit de l'exemple 37.

Les microanalyses des composés de formule (I) préparés  
dans les exemples 1 à 42, sont donnés dans le tableau III ci-  
20 après.

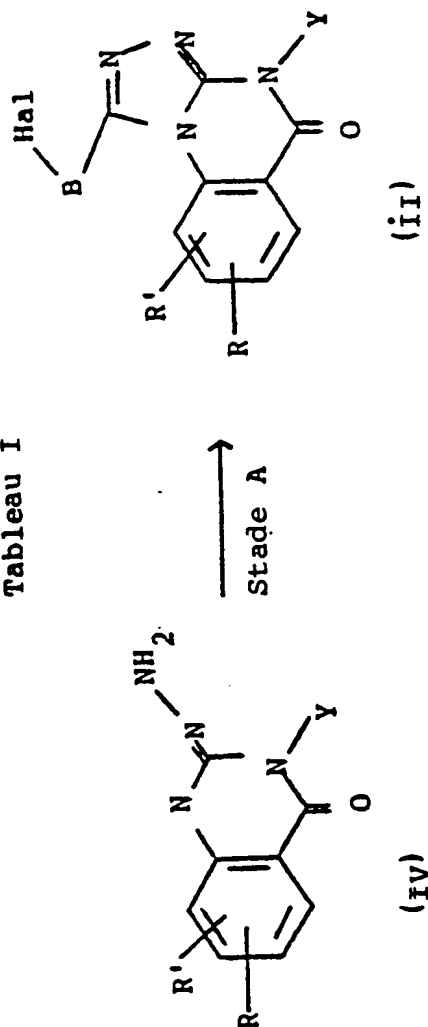
Tableau I (suite)

Ex	R	R'	B	Y	méthode	Rendement %	Solvant de recristallisation	IR cm <sup>-1</sup>
38	8-Cl	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	b	70	EtOAc	848, 1292, 1494, 1557, 1591, 1612, 1690
39	7-Cl	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	a	69	EtOAc/Et <sub>2</sub> O	815, 1487, 1563, 1605, 1694
40	8-Cl	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	a	75	EtOAc/Et <sub>2</sub> O	850, 1495, 1592, 1613, 1690
41	7-Cl	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	a	71	EtOAc	810, 1254, 1490, 1559, 1593, 1605, 1685
42	7-Me	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	b	65	EtOAc	809, 1503, 1566, 1686



0076199

Tableau I



Ex	R	R'	B	Y	méthode	Rendement %	Solvant de recristallisation	IR cm <sup>-1</sup>
1-18	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	a	74	EtOAc	756, 1497, 1569, 1618, 1686
19-20	H	H	CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	a	65	EtOAc	765, 1275, 1460, 1500, 1570, 1610, 1623, 1695
21-22	H	H	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	b	67	EtOAc	760, 1300, 1500, 1570, 1605, 1620, 1695
23-28, 36, 37	H	H	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	b	52	EtOAc/CHCl <sub>3</sub>	760, 1500, 1567, 1603, 1621, 1682
29-30	H	H	CH <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	b	78	EtOAc	751, 1298, 1490, 1552, 1691
31	H	H	CH <sub>2</sub>		b	43	EtOAc/Et <sub>2</sub> O	
32	H	H	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -	b	79	EtOAc/Et <sub>2</sub> O	765, 1490, 1565, 1600, 1615, 1685
33-34	H	H	CH <sub>2</sub>	allyl	b	78	EtOAc/Et <sub>2</sub> O	
35	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	allyl	b+d	53	EtOH	755, 1498, 1574, 1615, 1675

indique que le produit correspondant de formule (II) a été  
préparé à partir d'un produit de formule (VI) comme décrit dans  
la préparation 2. La 4-allyl 1-(2-chloroéthyl) /1,2,4/ triazolo  
/4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one préparée au stade A de l'exemple  
5 35, a été également préparée comme indiqué ci-dessous, cette  
préparation étant indiquée dans le tableau 1 comme étant la  
"méthode d".

Stade A : 3-allyl 2-/2-(3-chloropropionyl) hydrazino/ quinazo-  
lin-4(3H)-one.

10 On ajoute à un mélange de 4,50 g de 3-allyl 2-hydrazino-  
quinazolin-4(3H)-one et 5,75 g de carbonate de potassium anhy-  
dre dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme, à température ambiante, 2,91 g  
de chlorure de 3-chloropropionyl. Un précipité apparaît immé-  
diatement et après 1 heure, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau sous agita-  
15 tion pour dissoudre le carbonate de potassium. On filtre, lave  
les cristaux formés à l'eau puis à l'éther, les recristallise  
dans l'éthanol, les sèche à 80°C et obtient 5,79 g de produit  
attendu. F = 151-153°C.

Stade B : 4-allyl 1-(2-chloroéthyl) /1,2,4/ triazolo /4,3-a/  
20 quinazolin-5(4H)-one.

On porte au reflux pendant 17 heures un mélange de 5,3 g  
de produit obtenu au stade A, et 10 mg d'hydrate d'acide para-  
toluène sulfonique dans 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On évapore ensuite  
le solvant, dissout l'huile résiduelle dans le chlorure de mé-  
25 thylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On purifie le  
produit obtenu par chromatographie sur silice en éluant au  
chlorure de méthylène à 1% de méthanol. On recristallise le  
produit obtenu dans l'éthanol. On obtient 2,625 g de produit  
attendu. F = 142,5-144°C.

bain d'eau pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel dans un mélange d'eau, d'acétate d'éthyle et de chlore de méthylène (1-1-0,5). On décante la phase organique, extrait à nouveau la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche et évapore le solvant. On triture le résidu dans l'éther, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 146 g de produit attendu. F = 141-145°C.

Stade B : Monohydrate du chlorhydrate de 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one.

On met en suspension 111 g de produit obtenu au stade A, dans 500 cm<sup>3</sup> de toluène puis ajoute 73,6 g de pipéridine. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, verse dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (1-1), décante, extrait à nouveau la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche et évapore le solvant. On obtient un produit cristallisé que l'on triture dans l'éther, sèche. On obtient 108,6 g de produit attendu. F = 160-166°C.

Conversion du produit obtenu ci-dessus en hydrate du chlorhydrate.

On dissout 11 g de produit obtenu ci-dessus dans 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis ajoute un mélange d'acide chlorhydrique dans l'éther puis de l'éther. On filtre les cristaux formés et les sèche. On obtient 84,4 g de produit attendu. Un second jet de 20 g de produit attendu a été obtenu à partir de liqueurs mères, puis l'ensemble des cristaux formés (104,4 g) est recristallisé dans l'éthanol par addition d'éther. On filtre les cristaux, les lave à l'éther et les sèche à 70°C. On laisse ensuite le produit s'hydrater à l'air. On obtient finalement 100,6 g de produit attendu. F = 210-216°C.

#### Exemples 2 à 42

##### Stade A :

En utilisant une méthode analogue à celle décrite au stade A de l'exemple 1 et en partant du produit de départ correspondant de formule (II), on prépare les produits suivants de formule (IV) dans laquelle Hal représente un atome de chlore, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Dans les tableaux I et II ci-dessous, "méthode a" indique que le produit correspondant de formule (II) a été préparé à partir d'un produit de formule (IX) comme décrit dans la préparation 1 et "méthode b"

Absorption à 775, 1315, 1370, 1480, 1585, 1680, 3320  $\text{cm}^{-1}$ .

C) En utilisant une méthode analogue dans celle utilisée dans la préparation du 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one mais en partant du composé de départ correspondant de formule (IX), on obtient la 3-n-butyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one avec un rendement de 33%.

#### Spectre IR

Absorption à 770, 1060, 1140, 1480, 1570, 1590, 1680, 3290  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Préparation 2 :

- 10 A) 3-benzyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one, utilisée comme produit de départ de formule (II) dans l'exemple 32, a été préparé comme indiqué ci-dessous (méthode b).

Stade A : 3-benzyl 2-thioquinazolin-2,4(1H,3H)-dione.

- 15 On met en suspension 22,5 g d'acide anthranilique dans 300  $\text{cm}^3$  d'éthanol et ajoute 25 g d'isothiocyanate de benzyle. On chauffe le mélange au reflux pendant 4 heures puis refroidit, filtre les cristaux, les lave à l'éther et les sèche et obtient 13,7 g de produit attendu. F = 253-254°C.

Stade B : 3-benzyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one.

- 20 On met en suspension 13,3 g du produit obtenu au stade A dans 160  $\text{cm}^3$  d'éthanol puis ajoute 10  $\text{cm}^3$  d'hydrate d'hydrazine. On chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures, filtre les cristaux formés, les lave à l'éthanol puis à l'éther et les sèche. On obtient 8,4 g de produit. On obtient un second  
25 jet de produit en chauffant à nouveau les liqueurs mères, puis en évaporant la solution éthanolique. Les cristaux formés ainsi sont filtrés et séchés. On obtient 1,25 g de produit soit au total 9,65 g. F = 156-158°C.

- 30 B) En utilisant une méthode analogue à celle utilisée dans la préparation de la 3-benzyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one mais en partant du produit de départ correspondant de formule (VI), on a préparé la 3-éthyl 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-one.

Exemple 1 : monohydrate du chlorhydrate de 1-péridinométhyl 4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin 5(4H)-one.

- 35 Stade A : 1-chlorométhyl 4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5(4H)-one.

- 40 On met en suspension 156 g de 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one dans 500  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, puis ajoute lentement en refroidissant au bain de glace 90 g de chlorure de chloroacétyle. On chauffe ensuite le mélange au

0076199

d'isocyanate ——— de n-propyle dans 700 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (eb : 60-80°C). On refroidit ensuite le mélange, filtre le précipité, le lave à l'éther de pétrole et le sèche. On obtient 236 g de produit attendu. F = 101,5°-102,5°C.

5 Stade B : 3-n-propylquinazolin-2,4(1H,3H)-dione.

On porte au reflux pendant 3 heures un mélange de 232 g du produit obtenu au stade A et 700 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré dans 1 litre d'éthanol. On refroidit ensuite le mélange, filtre les cristaux formés, les lave à l'éther et les sèche. On obtient 186 g de produit attendu. F = 188-188,5°C.

10 Stade C : 2-chloro 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one

On chauffe au reflux pendant 2 jours, un mélange de 181 g du produit obtenu au stade A et 1200 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore. On s'assure par chromatographie sur couche mince que le produit de départ a bien totalement disparu. La chromatographie est effectuée de la manière suivante : on prélève un échantillon du mélange réactionnel, le verse dans l'eau, l'y maintient pendant 15 minutes à 0°C puis extrait au chloroforme. La chromatographie est effectuée ensuite sur cet extrait. On évapore ensuite l'excès d'oxychlorure de phosphore du mélange réactionnel à moins de 50°C, verse le mélange résiduel dans un mélange eau-glace sous agitation. On maintient à 0°C pendant 30 minutes puis extrait à environ 0°C au chloroforme. On sèche la phase organique, l'évapore à sec et obtient le produit attendu utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

25 Stade D : 2-hydrazino-3-n-propylquinazolin-4(3H)-one.

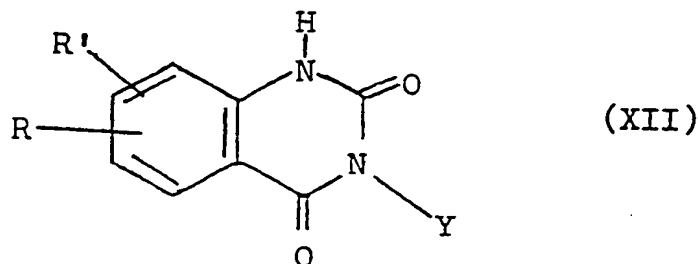
On dissout le produit obtenu au stade C dans 800 cm<sup>3</sup> d'éthanol renfermant 400 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine puis le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. On ajoute 500 cm<sup>3</sup> d'eau, refroidit le mélange, filtre les cristaux formés, les lave à l'eau, les sèche et obtient 158 g de produit attendu. F = 125-128°C.

Spectre IR

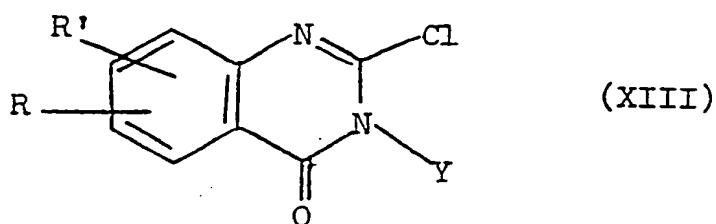
Absorption à 761, 1448, 1482, 1568, 1583, 1680, 3320 cm<sup>-1</sup>.

35 B) En utilisant une méthode analogue à celle utilisée dans la préparation de la 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one mais en partant du composé de départ correspondant de formule (IX), on obtient la 2-hydrazino 3-isopropylquinazolin-4(3H)-one avec un rendement de 57%, fondant à 123-124°C.

40 Spectre IR



dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, fait réagir ce dernier avec de l'oxychlorure de phosphore, pour obtenir un produit de formule (XIII) :



dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, puis enfin fait réagir ce dernier avec de l'hydrate d'hydrazine pour obtenir le produit de formule (II) recherché.

Certains produits de formule (XI) sont connus, il en est ainsi par exemple des produits dans lesquels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical n-propyle ou n-butyle (C.A. : 56, 14283b).

De même, certains produits de formule (XII) sont également connus ; il en est ainsi, par exemple des produits dans lesquels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical n-propyl ou n-butyl (C.A. : 56, 14283b), un radical isopropyl (C.A. : 70, 4141 q).

Des exemples de préparation des intermédiaires conduisant aux produits de formule II par l'une des deux voies exposées ci-dessus, sont donnés ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

#### Préparation 1 :

A) La 2-hydrazino 3-n-propylquinazolin-4(3H)-one utilisée comme produit de départ de formule (II) dans les exemples 1 à 18 a été préparée comme indiqué ci-dessous (méthode a).

#### Stade A : N-(N'-n-propylcarbamoyl) anthranilate de méthyle.

On porte au reflux pendant 17 heures, un mélange de 159 g d'anthranilate de méthyle , 5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 134 g

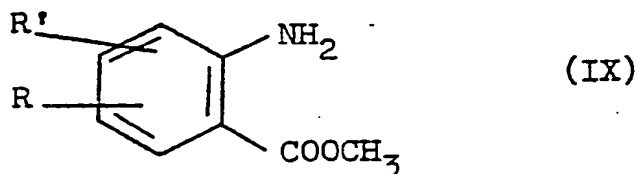
0076199

dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir ledit produit avec un hydrate d'hydrazine, pour obtenir le produit de formule (II) recherché.

Certains produits de formule (VIII) sont connus ; il en est ainsi par exemple des produits de formule (VIII) dans laquelle R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y un radical méthyle, éthyle ou benzyle (C.A. : 70 11671 r) ou des produits dans lesquels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical allyle ou phényle (C.A. : 61, 8307g).

De même, certains produits de formule (II) sont connus ; il en est ainsi par exemple des produits de formule II dans lesquels R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle (C.A. : 85, 5681n) ou R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical allyle ou phényle.

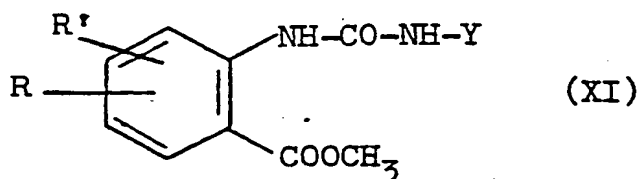
Certains produits de formule (II), et notamment ceux dans lesquels le substituant Y représente un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, lorsqu'ils ne sont pas connus, peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un ester d'acide anthranilique de formule (IX) :



dans laquelle R et R' ont la signification déjà indiquée, avec un isocyanate de formule (X) :



dans laquelle Y a la signification déjà indiquée, pour obtenir un produit de formule (XI) :



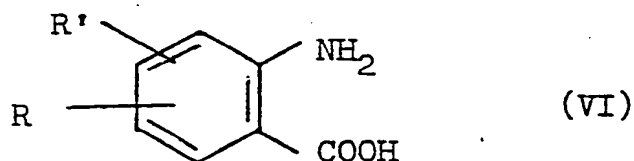
dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, puis cyclise ce dernier par chauffage en milieu acide pour obtenir un produit de formule (XII) :

sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive, parentérale ou locale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les aérosols; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs, les agents propellants.

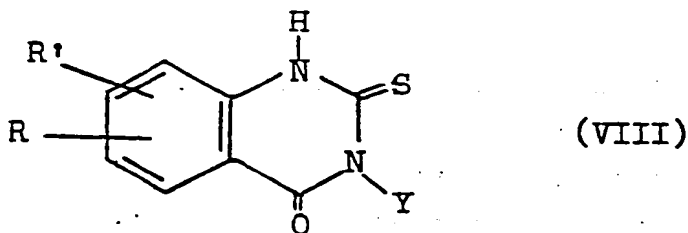
Les produits de la formule (II), lorsqu'ils ne sont pas connus, peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide anthranilique de formule (VI) :



dans laquelle R et R' ont la signification déjà indiquée ou un ester d'alcoyle, avec un isothiocyanate de formule (VII) :



dans laquelle Y a la signification déjà indiquée, pour obtenir une thioquinazolin-one de formule (VIII) :





phényle ou benzyle,

B représente un radical méthylène ou éthylène,

X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino,

- 5 butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino, morpholino, pipérazin-1-yl, méthylpipérazin-1-yl, hydroxyéthyl-pipérazin-1-yl, phénylpipérazin-1-yl, éthoxycarbonyl pipérazin-1-yl  
10 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces derniers on peut citer tout particulièrement ceux répondant à la formule (I) dans laquelle R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle  
15 cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, B représente un radical méthylène, X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthylpipéridino ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et notamment les dérivés  
20 dont les noms suivent :

- la 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;

- la 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;

- 25 - la 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;

- la 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;

- 30 - la 1-(2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydroazépino) méthyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;

- la 1-pipéridinométhyl 4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels .

Ces médicaments trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement de l'asthme, de la bronchite et des désordres  
35 allergiques.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 2 mg à 2 g par jour, par voie orale.

Il est enfin pour objet les compositions pharmaceutiques

formule (I), peuvent être préparés en faisant réagir lesdits produits de formule (I) avec un acide tel que ceux décrits précédemment, de préférence en quantité équimoléculaire.

L'invention a également pour objet, à titre de produits  
5 industriels nouveaux, utiles notamment pour préparer les produits de formule (I), les produits de formule (IV) dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée.

Les produits, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques; ils sont  
10 doués notamment de remarquables propriétés antihistaminiques et bronchospasmodiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des nouvelles  
15 triazoloquinazolones, objet de l'invention, ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à titre de médicaments, des nouvelles triazoloquinazolones telles que définies par la formule (I) ainsi que de  
20 leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient de préférence, les médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouvelles triazoloquinazolones répondant à la formule (I) dans laquelle R et R', identiques ou  
25 différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical nitro,

Y représente ————— un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou  
30 benzyle,

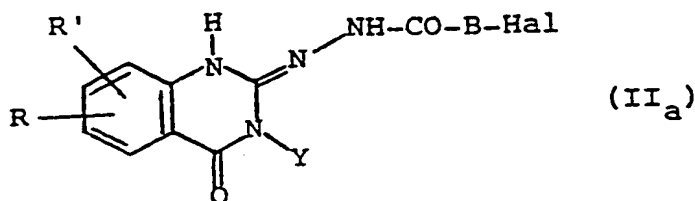
B représente un radical méthylène ou éthylène,

X a la signification déjà indiquée ainsi que par leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

35 Parmi les médicaments, objet de l'invention, on retient plus particulièrement ceux répondant à la formule (I), caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène,

Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle.  
40

dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, le cas échéant après avoir isolé puis cyclisé le produit intermédiaire de formule (II<sub>a</sub>) :



- 5 dans laquelle R, R', Y, B et Hal ont la signification déjà indiquée, puis fait réagir le produit de formule (IV) avec un produit de formule (V) :



- 10 dans laquelle X a la signification déjà indiquée, pour obtenir le produit de formule (I) recherché que l'on peut, le cas échéant, salifier.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est caractérisé en ce que :

- 15 a) la réaction du produit de formule (II) avec le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin;
- 20 b) le dérivé halogéné de l'halogénure d'acyle de formule (III) est le dérivé chloré du chlorure d'acyle;
- c) la cyclisation du produit de formule (II<sub>a</sub>) est effectuée par chauffage en présence d'un acide;
- 25 d) la réaction du produit de formule (IV) avec le produit de formule (V) est effectuée au sein d'un solvant organique tel que le toluène et, le cas échéant, en présence d'un agent alcalin.

- 30 Selon une variante du procédé de préparation décrit ci-dessus, les produits de formule (I) dans laquelle Y représente un radical alcoyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, peuvent également être préparés par réduction d'un produit de formule (I) dans laquelle Y représente un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone.

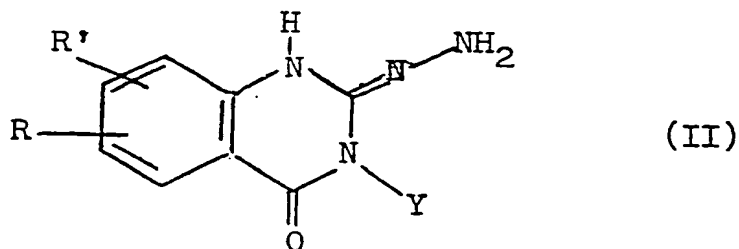
L'agent de réduction est, de préférence, l'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple le palladium.

- 35 Les sels d'addition avec les acides des produits de

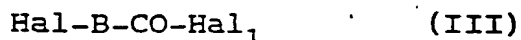
thylpiperidino et notamment :

- La 1-pipéridinométhyl-4-éthyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl-4-n-propyl/1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl-4-isopropyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- 10 - La 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino) méthyl-4-n-butyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5 (4H) one et ses sels ;
- La 1-pipéridinométhyl 4-allyl /1,2,4/ triazolo /4,3-a/ quinazolin-5-(4H) one et ses sels.

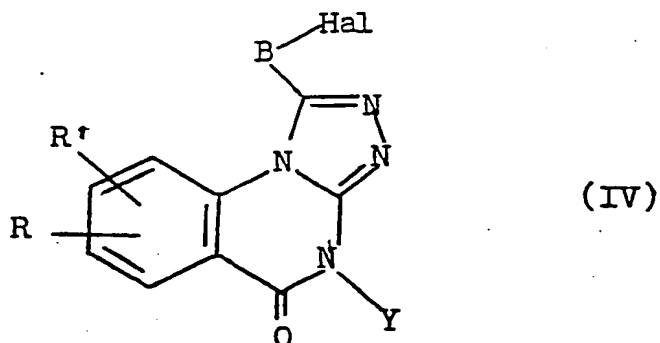
15 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus ainsi que de leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) :



20 dans laquelle R, R' et Y ont la signification déjà indiquée, avec le dérivé halogéné d'un halogénure d'acyle de formule (III) :



dans laquelle Hal et Hal<sub>1</sub> représentent un atome de chlore ou de brome et B a la signification déjà indiquée, pour obtenir  
25 un produit de formule (IV) :



phorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfonique, tels que l'acide méthane sulfonique et arylsulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

Parmi les produits, objet de l'invention, on peut citer notamment, les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un radical méthyle, un radical méthoxy ou un radical nitro, Y représente un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cyclohexyle, un radical allyle, un radical phényle ou benzyle, B représente un radical méthylène ou éthylène, X a la signification déjà indiquée.

Parmi les produits, objet de l'invention, on retient plus particulièrement les dérivés répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, B représente un radical méthylène ou éthylène, X représente un groupement amino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, pipéridinoéthylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthyl-pipéridino, morpholino, pipérazin-1-yl méthyl pipérazin-1-yl, hydroxyéthyl-pipérazin-1-yl, phénylpipérazin-1-yl, éthoxycarbonyl pipérazin-1-yl.

Parmi ces derniers, on peut citer, tout particulièrement, les dérivés répondant à la formule générale (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, caractérisés en ce que dans ladite formule (I), R et R' représentent un atome d'hydrogène, Y représente un radical méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, tert-butyle, n-hexyle, cyclohexyle, allyle, phényle ou benzyle, B représente un radical méthylène, X représente un groupement pyrrolidinyle, pipéridino, 2, 3, 4, 5, 6, 7-hexahydroazépino, 3-azabicyclo /3,2,2/ nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-dimé-

bone désigne un radical méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy ;

- le terme radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone désigne par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle ;
- le terme radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone désigne par exemple un radical cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle ;
- 10 - le terme radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone désigne par exemple un radical vinyle ou allyle :
  - le terme radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone désigne par exemple un radical phényle, benzyle ou phénéthyle ;
- 15 - le terme radical aminoalcoyle désigne par exemple un radical aminoéthyle ;
  - le terme radical monoalcoyl ou dialcoyl-aminoalcoyle dans lesquels les groupements alcoyles renferment de 2 à 4 atomes de carbone, désigne, par exemple, un radical méthylaminoéthyle, 20 diméthylaminoéthyle ;
  - le terme radical pipéridinoalcoyle, morpholinoalcoyle ou pipérazinylalcoyle désigne par exemple un radical pipéridinoéthyle, morpholinoéthyle ou pipérazinyléthyle ;
  - le terme hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant 25 de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1 ou 2 radicaux méthyle et pouvant renfermer en outre un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote désigne, par exemple, un radical pyrrolidinyle, pipéridino, 2,3,4,5,6,7-hexa-hydroazépino, 3-aza bicyclo /3,2,2/nonano, 2,6-diméthylpipéridino, 3,5-diméthyl 30 pipéridino, ou un radical morpholino, thiomorpholino ou pipérazin-1-yl ;
  - le terme radical hydroxyalcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone désigne par exemple un radical hydroxyméthyle, hydroxyéthyle ou hydroxypropyle ;
  - 35 - le terme radical alcoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone désigne, par exemple, un radical méthoxy ou éthoxy carbonyle.

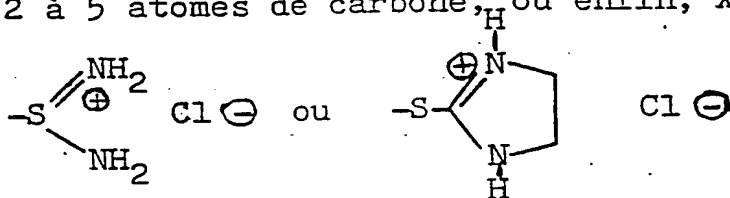
Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlor- 40 hydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phos-



aire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou  
 5 aralcoyle renfermant 7 ou 8 atomes de carbone,

B représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$  ou un radical alcoylène  $-(\text{CH}_2)_n-$  dans lequel n représente un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

X représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ -\text{N}- \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$  dans lequel  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un  
 10 groupement alcoyle, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone, un radical aminoalcoyle, monoalcoyl ou dialcoylaminoalcoyle dans lesquels les groupements  
 15 alcoyles renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, un radical pipéridinoalcoyle, morpholino-alcoyle ou pipérazinylalcoyle, ou  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, un hétérocycle saturé mono ou bicyclique renfermant de 4 à 8 atomes de carbone pouvant être substitué par 1  
 20 ou 2 radicaux méthyle, ou pouvant renfermer en outre un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ledit atome d'azote pouvant être substitué par un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, par un radical hydroxyalcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de  
 25 carbone, par un radical aryle ou aralcoyle renfermant de 6 à 8 atomes de carbone ou par un radical alcoxy carbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, ou enfin, X représente un radical

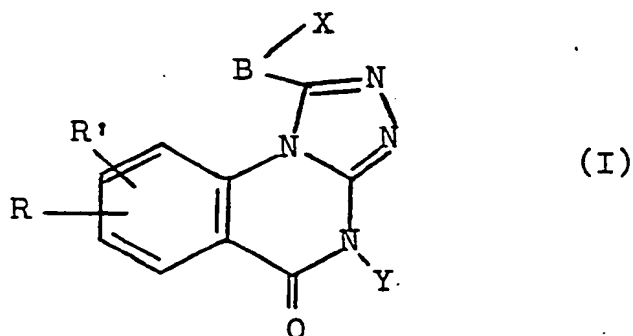


30 Dans la formule générale (I) et dans ce qui suit,  
 - le terme atome d'halogène désigne par exemple un atome de fluor, de chlore ou de brome et de préférence un atome de chlore ;  
 - le terme radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone désigne un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle ;  
 35 - le terme radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de car-

Nouvelles triazoloquinazolones et leurs sels, procédé et inter-  
médiaires de préparation, leur application comme médicaments et  
les compositions les renfermant.

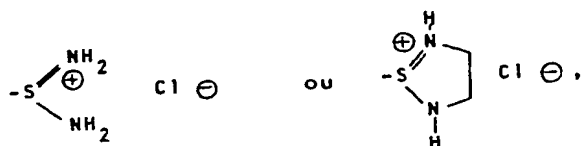
La présente invention concerne de nouvelles triazoloquina-  
zolones et leurs sels, ainsi que le procédé de préparation,  
l'application à titre de médicaments de ces nouveaux produits,  
5 les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires  
obtenus.

L'invention a pour objet de nouvelles triazoloquinazolo-  
nes, ainsi que leurs sels, caractérisées en ce qu'elles ré-  
pondent à la formule générale (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent  
un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle  
renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical alcoxy ren-  
fermant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical nitro,  
15 Y représente \_\_\_\_\_ un radical alcoyle, liné-





leurs sels avec les acides, leur préparation, leur application comme médicaments notamment antihistaminiques et bronchospasmodiques, les compositions les renfermant et des intermédiaires nouveaux.

(12)

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 82401697.6

(22) Date de dépôt: 20.09.82

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 487/04  
 A 61 K 31/495, A 61 K 31/535  
 A 61 K 31/55  
 //(C07D487/04, 249/00, 239/00)

(30) Priorité: 24.09.81 GB 8128875

(43) Date de publication de la demande:  
 06.04.83 Bulletin 83/14

(84) Etats contractants désignés:  
 AT BE CH DE FR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: ROUSSEL-UCLAF  
 35, boulevard des Invalides  
 F-75007 Paris(FR)

(72) Inventeur: Tully, Wilfred Roger  
 5, Street Peters Road  
 Cirencester, Glouc.(GB)

(72) Inventeur: Westwood, Robert  
 8, Fernham Road  
 Faringdon, Oxon(GB)

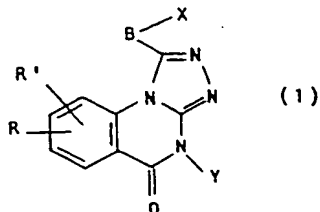
(72) Inventeur: Rowlands, David Alun  
 Wyke House Crudwell  
 Malmesbury Wiltshire(GB)

(72) Inventeur: Clements-Jewery, Stephen  
 56, High Street  
 Blunsdon Nr. Swindon Wiltshire(GB)

(74) Mandataire: Vieillefosse, Jean-Claude et al,  
 ROUSSEL-UCLAF Boîte postale no. 9 111, route de  
 Noisy  
 F-93230 Romainville(FR)

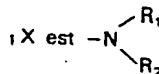
(64) Nouvelles triazoloquinazolones et leurs sels, procédé et intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

(67) L'invention concerne les triazoloquinazolones



où R et R' sont hydrogène, halogène, alcoyle ou alcoxy (1 à 3 carbones) et nitro,  
 Y est alcoyle (1 à 6 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), alcényle (2 à 4 carbones), aryle ou aralcoyle (6 à 8 carbones),

B est  $\text{CH}_3$   
 ou  $\text{CH}_2$  ou alcoylène  $-(\text{CH}_2)_n-$  où n est 1, 2 ou 3,



où R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont hydrogène, alcoyle (1 à 6 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), aryle ou aralcoyle (6 à 8 carbones), aminoalcoyle, monoalcoyle ou dialcoylaminoalcoyle (alcoyles de 2 à 4 carbones, pipéridinoalcoyle, morpholinoalcoyle ou pipérazinylalcoyle, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment avec l'azote un hétérocycle saturé mono ou bicyclique (4 à 8 carbones), pouvant porter 1 ou 2 méthyles, ou renfermer un oxygène, un soufre ou un azote qui peut être substitué par alcoyle (1 à 3 carbones), hydroxyalcoyle (1 à 3 carbones), aryl ou aralcoyle (6 à 8 carbones) ou alcoycarbonyle (2 à 5 carbones) ou X est